Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Freien
Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor : Professor Dr. med. Hermann Franke

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS LANGFRISTIG ERHÖHTER KOHLENDIOXYDKONZENTRATIONEN AUF DAS ALLGEMEINE UND SPEZIELLE WACHSTUM UND DAS STANDARDBICARBONAT

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Paul Emanuel Nowacki
aus Schneidemühl

1965

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546516_0020

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Freien
Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor : Professor Dr. med. Hermann Franke

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS LANGFRISTIG ERHÖHTER KOHLENDIOXYDKONZENTRATIONEN AUF DAS ALLGEMEINE UND SPEZIELLE WACHSTUM UND DAS STANDARDBICARBONAT

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

ACAD.
LUGD. BAT.
BIBL.

vorgelegt von
Paul Emanuel Nowacki
aus Schneidemühl

Dekan: Professor Dr. med. Adalbert L o e s c h k e

Referent: Professor Dr. med. Emil Sebastian B ü c h e r l

Korreferent: Professor Dr. med. Hermann F r a n k e

ACAD.
LUCD. DAT.
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

Promoviert am : 8. Februar 1965

Inhaltsverzeichnis

I

Einleitung und Begründung der Arbeit S. 4 - 6

II

Theoretische Einführung

A) Die Aufgabe der Kohlensäure bei der Regulation der Atmung S. 7 - 25

B) Der Kohlensäuretransport bei der Atmung hoher Kohlendioxydkonzentrationen S. 26 - 32

C) Der Säure - Basen - Haushalt bei der Atmung hoher Kohlendioxydkonzentrationen S. 33 - 38

D) Die Rolle und die Bedeutung der Niere bei einer respiratorischen Acidose S. 38 - 44

III

Methodik S. 45 - 58

a) Anzahl und Auswahl der Versuche und der Versuchstiere

b) Der Tierkasten

c) Die Gaszufuhr

d) Die Methode der Tötung der Ratten

e) Blutgewinnung und Aufbewahrung

g) Organbehandlung und Wägung

h) Die statistische Beurteilung der Untersuchungsergebnisse

IV

Ergebnisse

a) Allgemeines klinisches Verhalten der Ratten S. 59 - 61
b) Die Atmung der Ratten S. 61 - 62
c) Der Futter- und Wasserverbrauch S. 62 - 68
d) Gewichtsveränderungen
1. Das Verhalten des Körpergewichtes S. 68 - 79
2. Das Verhalten des Herzgewichtes S. 80 - 85
3. Das Verhalten des Lungengewichtes S. 86 - 90
4. Das Verhalten des Lebergewichtes S. 90 - 94
5. Das Verhalten des Milzgewichtes S. 94 - 99
6. Das Verhalten des Nierengewichts S. 99 - 104
e) Das Verhalten des Standardbicarbonates bei unterschiedlichen Kohlendioxydkonzentrationen in der Atemluft S. 104 - 109

V

Diskussion der Ergebnisse

a) Diskussion des Allgemeinverhaltens und der Atmung S. 110 - 122
b) Diskussion der Körpergewichtsveränderungen und des Futter- und Wasserverbrauches S. 122 - 130
c) Diskussion der Organgewichtsveränderungen
1. Herzgewichtsveränderungen S. 130 - 136
2. Lungengewichtsveränderungen S. 136 - 138
3. Lebergewichtsveränderungen S. 138 - 139
4. Milzgewichtsveränderungen S. 139 - 141
5. Nierengewichtsveränderungen S. 141 - 144
d) Diskussion der Standardbicarbonatwerte S. 144 - 147

VI

Zusammenfassung S. 148 - 150

VII

Literaturverzeichnis

VIII

Anhang: Tabellen

Einleitung und Begründung der Arbeit

Schon seit der Mitte des vorigen Jahrhunderts beschäftigt sich die experimentierende Biologie mit der Kohlensäure. Die zentrale Stellung der Kohlensäure in der belebten Welt resultiert aus der allgemeinen Bedeutung, die sie selbst, vor allem aber als Anhydrid, im Energiehaushalt der Organismen hat, sowie durch das Vorhandensein einer Reihe physikalisch - chemischer Besonderheiten, so zum Beispiel die Fähigkeit bald als Elektrolyt, bald als undissoziiertes Anhydrid aufzutreten.

Aus der großen Fülle der biologischen Erkenntnisse, die durch die Anwendung des Kohlendioxyds im biologischen Experiment gewonnen wurden, konnten besonders folgende zentrale Probleme befruchtet werden. Die Atmungsregulation, die Rolle des Säure - Basen - Gleichgewichts bei der Aufrechterhaltung des "Milieu interieur" im Sinne CLAUDE BERNAD's und nicht zuletzt Fragen des intermediären Stoffwechsels.

Darüberhinaus hat die Kohlensäure auch eine allgemeine praktische und wirtschaftliche Bedeutung. Sie ist in den letzten Jahren immer mehr in den Blickpunkt der Gewerbe-, Schiffs-, Luft- und Raumfahrtmedizin und der Toxikologie gerückt.

In der Literatur findet man Hinweise über akute und meist tödliche Vergiftungsfälle, so z. B. beim Reinigen von Brunnenröhren mit Salzsäure (SCHULZ, 326) und nach längerem Aufenthalt in Kühlanlagen mit Gebrauch von Trockeneis, sowie bei Arbeiten in Bergwerken, Getreidesilos und Gärkellern (PFNTSCHEW, 268). Die Dissertation von BICKEL (22), "Über den Kohlensäuregehalt in der Luft der Gärkeller von Brauereien", aus dem Jahre 1898 zeigt, daß diese Probleme auch schon Ende des vorigen Jahrhunderts erkannt wurden. Seit dem tragischen N e u r o d e r Unglück im Jahre 1930, bei dem durch den Ausbruch von Kohlendioxyd im Waldenburger Bergrevier von 200 vergifteten Bergleuten 150 den Tod fanden,

wurde der toxischen Wirkung der Kohlensäure mehr Aufmerksamkeit geschenkt (PARADE, 265).

Weitere Vergiftungsfälle durch eine Anreicherung von Kohlendioxyd in der Atmungsluft sind aus dem II. Weltkrieg bekannt geworden. Bei längerem zwangsweisen Tauchen kam es in den U - Booten zu einem Aufbrauch der CO_2 absorbierenden Natronkalk- oder Kalilaugebehälter und somit zu einem raschen Anstieg des CO_2 - Gehaltes in der Atmungsluft, was dann vom menschlichen Organismus nicht mehr toleriert wurde (SCHAEFER, 311). Die heutige U - Boot-, Flugzeug- und Raumfahrtkapselindustrie kennt diese Gefahren eines CO_2 - Anstieges für den Menschen, der bei 3 Vol.% CO_2 in der Einatmungsluft schon seine kritische Grenze erreicht (SCHAEFER, 307), und versucht Unglücke durch den Einbau zusätzlicher Sicherheitsabsorber zu verhindern.

Ein weiteres, noch keineswegs gelöstes, Problem ergibt sich aus der zunehmenden Verkehrsdichte, durch die an besonders befahrenen Plätzen und Zollschranken geradezu eine Dampfglocke von Abgasen geschaffen wird. Bis zu 40 % der Abgase können aus Kohlendioxyd bestehen. Verkehrspolizisten und Zollbeamte müssen so unter Umständen über Stunden eine Luft mit einem 1 - 2 % igen CO_2 - Gehalt atmen. Ob ein gesundheitlicher Schaden aus einer solchen chronischen CO_2 - Belastung zu erwarten ist, kann heute noch nicht mit genügender Sicherheit beantwortet werden. Vieles spricht jedoch dafür.

Auch für die Entstehung der schon 1903 von HOCHHEIM (152) entdeckten "Pulmonalen hyalinen Membranen" (PHM) wird von zahlreichen namhaften Autoren eine erhöhte Kohlensäurespannung als ursächlicher pathogenetischer Faktor verantwortlich gemacht (KAUFMANN, 167; BECKER - FREYSENG und PICHOTKA, 19; MEESSEN, 229; ZINCK, 367; DE und ANDERSON, 63; BLYSTAD, 28; KLOOS, MALORNY und WULF, 172 und KLOOS, 173). Besonders häufig sind die Frühgeburten mit einem Geburtsgewicht von über 1000 Gramm betroffen, die also hinsichtlich ihres Entwicklungsstandes als lebensfähig betrachtet werden müssen. Der hohe prozentuale Anteil solcher Todesfälle an PHM an der

Gesamtzahl der Neugeborenentodesfälle geht aus den Zusammenstellungen von POTTER (278), der in den USA von 250 Neugeborenen einen Todesfall mit PHM fand, das sind jährlich 20 - 25000 Todesfälle an PHM und LAUFE und STEVENSON (186) hervor. KLOOS und WULF (171) fanden bei 212 Obduktionen lebendgeborener und in den ersten Tagen verstorbener Neugeborener in 58 Fällen, das sind 27,3 %, PHM als Todesursache.

Auch die Anwendung der Kohlensäure in der Therapie, wobei die herz- und kreislaufaktivierende Wirkung des Kohlensäurebades schon lange bekannt ist, muß in diesem Zusammenhang erwähnt werden. Neuerdings berichtete MEDUNA (228) in einer umfangreichen Monographie über die Kohlensäuretherapie bei psychiatrischen Erkrankungen.

Von Olga HARING (120) konnte die Embryogenese durch Kohlensäurebeatmung gestört werden. Missbildungen traten besonders am Herzen auf, was auch ARNIM, von (5) aus unserem Arbeitskreis bestätigen konnte.

Aus diesen Perspektiven betrachtet, muß jede Beobachtung über das Verhalten der Kohlensäure im Organismus und die Reaktion desselben bei einem Überangebot von Kohlendioxyd physiologisches und klinisches Interesse erwecken.

Die vorliegende Arbeit wird zu folgenden Fragen Stellung nehmen:

Wie verhalten sich bei der langdauernden Einwirkung verschieden hoher Kohlendioxydkonzentrationen (2,5 - 20 Vol.%) die Entwicklung des Körpergewichtes und die Organgewichte von Herz, Lunge, Nieren, Leber und Milz bei jugendlichen Weißen Laboratoriumsratten ? Werden Veränderungen im klinischen Verhalten, in der Atmung, im Futter- und Wasserverbrauch sichtbar ? Welche Änderungen der Standardbicarbonatkonzentration im Plasma treten bei den verschiedenen Kohlendioxydkonzentrationen auf ? Gibt es eine Konzentrationsgrenze, bei der die Niere, welche einen entscheidenden Anteil bei der Abwehr und Pufferung eines erhöhten Kohlensäurespiegels im Blut hat, versagt ? Besteht die Möglichkeit durch Zufuhr von Bicarbonat in der Nahrung die Resistenz des Organismus gegen Kohlendioxyd heraufzusetzen ?

Die Aufgabe der Kohlensäure bei der Regulation der Atmung

Die genaue Kenntnis der physiologischen Wirkungen eines Stoffes im Organismus ist notwendig, um die Reaktionen des Organismus bei einem Überangebot desselben richtig zu verstehen.

Die ersten Forschungen über die Biologie der Kohlensäure liegen mehr als 200 Jahre zurück. Von den Anfangsarbeiten bis zu den Publikationen der Gegenwart stehen dabei die Fragen nach der Stellung der Kohlensäure bei der Regulation der Atmung im Vordergrund.

Von den Ahnungen der chemischen Vorgänge bei der Atmung durch MAYOW (226) in der Mitte des 17. Jahrhunderts: "Ignis et vita iisdem particulis aereis sustinctur", führte eine große Zahl von Experimenten zu unseren heutigen Kenntnissen über die Theorie der Regulation der Atmung.

Das Kohlendioxyd wurde in der ersten Hälfte des 17. Jahrhunderts von J.B. van HELMONT (125) entdeckt. Mehr als 100 Jahre später erbrachte BLACK (25) 1757 den Beweis, daß Kohlendioxyd durch die Atmung ausgeschieden wird. Er bezeichnete die Kohlensäure in der Ausatmungsluft als "fixed air". LAVOISIER (185) deutete die CO_2 - und H_2O - Bildung als Folge einer Verbrennung im Inneren der Lunge. 1789 stellte er zusammen mit SEGUIN quantitative Untersuchungen über die O_2 - Aufnahme und CO_2 - Abgabe bei der Atmung an.

In den Jahren 1820 bis 1829 machte der englische Arzt HICKMAN (150) die ersten tierexperimentellen Untersuchungen mit der Kohlensäure. Durch CO_2 - Inhalationen unter Luftabschluss erzeugte er eine Kohlensäurenarkose und konnte so schmerzfreie Operationen an den Tieren ausführen.

Einen vertieften Einblick in den Gaswechsel bei der Atmung

konnte man aber erst gewinnen, nachdem MAGNUS (219) 1837 über seine Auspumpungen und Untersuchungen der Gase des arteriellen und venösen Blutes berichtete.

1885 entdeckte dann MIESCHER - RÜSCH (244), daß die Kohlensäure ein Stimulans für die Atmung ist. Dies konnte einige Jahre danach auch durch die eingehenden Untersuchungen von HALDANE und SMITH (110), ZUNTZ (369) und 20 Jahre später durch HALDANE und PRIESTLEY (111) bestätigt werden.

Seit dieser Zeit herrschte lange ein wissenschaftlicher Meinungsstreit, der noch bis in die heutigen Tage reicht. Die Ansicht von MIESCHER - RÜSCH blieb in der Folgezeit in der nun rasch an Umfang zunehmenden Literatur nicht unwidersprochen. Zwischen den beiden Extremen, alleinige Regulation der Atmung durch die Kohlensäure und Berichten, in denen der Kohlensäure jede Fähigkeit zur Regulation der Atmung abgesprochen wurde, gab es eine Reihe variierender Meinungen.

Bevor die einzelnen Experimente, Auffassungen und Theorien kritisch betrachtet werden können, müssen einige kurze Ausführungen über den Angriffsort, das Atemzentrum (AZ), gemacht werden.

Die zentrale Stellung und Bedeutung eines solchen Zentrums für die Regulation der Atmung und Atmungsformen wird in allen wichtigen Theorien ohne Einschränkung anerkannt.

Die Lage des AZ im Rhomencephalon wurde durch punktförmige Ableitungen, Reizungen oder lokale Zerstörungen erforscht. Grundlegend und richtungsweisend für die Erforschung des AZ waren die stufenweisen Abtragungen des Hirnstammes durch LUMSDEN (216, 217) im Tierexperiment. Er fand dabei, daß verschiedene Schnitthöhen durch die Medulla oblongata verschiedenen typischen Atmungsphänomenen - normale Respiration, apneustische Atmung und Keuchatmung - entsprachen. Das führte dann zur Aufstellung von unterschiedlichen Respirationszentren. HESS (138) kritisierte damals diese Untersuchungen und bezeichnete sie als typisches Beispiel einer additiven Auffassung vom Wesen eines Zentrums, welcher man nicht folgen darf. Unsere heutige Auffassung über diese Experimente bringt

SCHOEDEL (321) zum Ausdruck, wenn er schreibt, daß die pathologischen Formen der Schnappatmung und der apneustischen Atmung auch heute noch für die Erkenntnis der Funktion des AZ von recht großer Bedeutung sind.

Durch weitere, in der Technik und Methodik verfeinerte Experimente, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, wurde das AZ weiter erforscht, so daß es heute vom Anatom und Physiologen hinreichend definiert werden kann. (Literatur siehe: SCHOEDEL, 321 u. 322; HOFF und BECKENRIDGE, 154; LÖFFLER, 212).

Danach müssen wir unterscheiden:

1. ein spinales Zentrum im Rückenmark, das beim erwachsenen Säugetier und beim Menschen im allgemeinen nicht in Funktion ist.
2. das eigentliche AZ in der Substantia reticularis der Medulla oblongata. Es zerfällt in einen inspiratorischen und exspiratorischen Anteil. Dabei ist nach CAMPBELL (47 u. 48) das Exspirationszentrum fast ausschließlich ein Hemmungszentrum der Inspiration.
3. weitere intrazentrale Schaltstellen in der Nachbarschaft des AZ. In diese Gruppe gehört auch das pneumotaktische Zentrum im Pons cerebri.
4. Koordinationszentren im Hypothalamus und in der Großhirnrinde, die die Atmung mit anderen zentral - nervösen Funktionen koordinieren.

Die unter Punkt 4 genannten Zentren gehören nicht mehr zum eigentlichen AZ.

Der Einfluss der Großhirnrinde auf die Atmung wird durch die bekannte Tatsache der Atmungssteigerung vor einer zu erwartenden Arbeit deutlich. Auch konnten OCHWADT, BÜCHERL, KREUZER und LOESCHCKE (261) die Hypothese von der Möglichkeit eines zentralen Antriebes der Atmung durch leichte Curaresierung von Versuchspersonen stützen.

Die grundsätzliche Möglichkeit der Beeinflussung des Nervengewebes, und somit auch des AZ, durch die Kohlensäure, worin ja geradezu die Voraussetzung für eine kohlensäureabhängige

Atmungsregulation liegt, ist gegeben. Sie kann durch die 1920 von JACOBS (163, 164) entdeckten physico - chemischen Eigenschaften der Kohlensäure hinreichend erklärt werden. Gerade die Kohlensäure zeichnet sich von allen übrigen Säuren durch ihre hohe Lipoidlöslichkeit aus, wodurch sie zu einer raschen Durchdringung von Zellgrenzen und Gewebsformationen befähigt ist. Auf speziell zu dieser Frage durchgeführte Experimente von LORENTE de NO (214), NIEDERGERKE und STÄMPFLI (252), USSING und ZERAHN (344), LOESCHCKE (202), MONNIER (246), MEVES (242, 243), MASLAND und YAMAMOTO (222) und PRIBIAN (279), sei hier nur hingewiesen.

Ältere Untersuchungen über die Erregbarkeit des AZ stammen von LOEWY (206, 209) aus den Jahren 1888 und 1890. Die ganze Problematik, die mit der Aufstellung einer brauchbaren Theorie der Atemregulierung verbunden ist, zeichnete sich auch schon damals ab, was aus den folgenden Worten LOEWY's klar hervorgeht:

"Und doch ist es klar, dass man aus einer Aenderung der Athemfrequenz, oder der Athemgröße, oder des Athmungsrhytmus, oder des respiratorischen Stoffumsatzes keine irgendwie sicheren Aussagen über etwaige Aenderungen in der Erregbarkeit des respiratorischen Centrums machen kann, da diese einzelnen Faktoren der Athmung eine Funktion sind aus wenigstens zwei unbekannten Grössen: der Erregbarkeit des Centrums und der Summe der einwirkenden Reize, event. auch noch der Grösse des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäureausscheidung, und deren Theilnahme an der Wirkung nicht ohne Weiteres zu erkennen ist."

Bei seinen Versuchen mit Menschen, die er bis zu 8 Vol.% CO_2 einatmen ließ, konnte LOEWY folgendes beobachten. Bei CO_2 - Atmung nahm nicht die Atemfrequenz zu, sondern nur die Tiefe und damit die Atemgröße. Durch einen gleichen CO_2 - Zuwachs konnte er eine um gleiche absolute Werte verstärkte Atmung hervorrufen. Die Steigerung des Kohlensäuredruckes im Blute um eine gleiche Größe hatte eine Erhöhung der in der Zeiteinheit ausgeschiedenen Atemvolumina um eine gleiche Anzahl von Litern herbeigeführt. Er kam so zu dem Schluss,

daß dies nur auf eine gleiche Reaktion des Zentrums gegen den eingeführten Reiz zurückgeführt werden kann, so daß die Erregbarkeit des Zentrums eine auffallend konstante Größe ist.

Im Jahre 1898 konnten ZUNTZ und HAGEMANN (370) die Atmung von Pferden durch Zusatz von Kohlensäure steigern, so daß die Ansichten LOEWY's auch von diesen Autoren unterstützt werden konnten.

Die schon im Jahre 1901 publizierten und berühmt gewordenen Experimente von FREDERICQ (82) bewiesen ebenfalls die analeptische Wirkung eines erhöhten Kohlensäuredruckes im arteriellen Blut. Er kreuzte den Kreislauf zweier Hunde an den Carotiden, so daß das Blut, welches vom Herzen des einen Hundes (A) kommt, durch den Kopf des Hundes B fließt, und umgekehrt. Atmete nun der Hund A CO_2 - haltige Luft, so reagierte nicht er mit einer verstärkten Atmung, sondern der Hund B, dessen Kopf, bzw. dessen AZ von dem Blut mit dem erhöhten CO_2 - Partialdruck durchströmt wurde.

Einen wichtigen Einblick über den Einfluss von Kohlendioxyd auf das AZ geben auch die tierexperimentellen Untersuchungen von LUEKEN und TIMM (215). Sie ließen Katzen über Trachealkanülen unterschiedliche Gemische von Kohlendioxyd (4 - 20 Vol.% CO_2) atmen. Dabei kam es zu einer deutlichen Vermehrung der Atmung, das Atemminutenvolumen wurde meist auf das 1,5 - 2 - fache gesteigert. Qualitativ fanden sie unter dem Einfluss eines CO_2 - Überschusses in der großen Mehrzahl ihrer Versuche eine Erschwerung hemmender Vaguswirkungen am AZ. Bei Erhöhung der Konzentrationen auf 35 - 65 Vol.% CO_2 stellten sie bei den Katzen nach vorübergehender starker Dyspnoe bald eine Veränderung des Atemtyps im Sinne einer starken Verlängerung der Inspiration und des Gipfels nach Art der apneustischen Atmung fest. Mehrere Keuchatemzüge setzten sich dann auf das verlängerte Plateau auf. Im Verlaufe der CO_2 - Atmung wurden die Atemzüge verkürzt. Schließlich konnten sie nur noch die kurzen und steilen Züge der Keuchatmung, die zunächst in Gruppen von 2 - 4 Anschlägen auftraten, und die später nur noch als einzelne Atemzüge mit unregelmäßigen

Abständen fortgesetzt wurden, registrieren. Die Autoren bezeichneten diese Art der Atmung als " Gasping ". Die gleichen Veränderungen in umgekehrter Reihenfolge bis zur Wiederherstellung des normalen Atemtyps ließen sich bei Rückkehr zur Frischluftatmung beobachten.

Auch aus den Versuchen von GANSHIRT, SEVERIN und ZYLKA (84) über den Einfluss von Kohlendioxyd auf die Schnappatmung der Ratte folgt, daß die Kohlensäure eine spezifische chemische Wirkung auf die tiefen Atemzentren besitzt.

Eine nachhaltige Einflussnahme von Kohlendioxyd auf das AZ wurde durch die Untersuchungen von GOLLWITZER - MEIER und PINOTTI (101) sichergestellt. Sie beobachteten, daß nach Beendigung einer CO_2 - Atmung das Atemvolumen mehrere Minuten lang noch etwas erhöht blieb, trotzdem sich die Reaktion des arteriellen Blutes nach der alkalischen Seite verschob. Ein haematogener Kohlensäurereiz, oder die Mutmaßung eines noch vorübergehend erhöhten CO_2 - Partialdruckes im AZ oder im Glomus caroticum, konnten ausgeschlossen werden. Die Angabe, daß im AZ ebenfalls kein erhöhter CO_2 - Partialdruck mehr herrschte, ist besonders im Hinblick auf den von HESSER (140) gemachten Hinweis wichtig. Der Autor gibt nämlich zu bedenken, daß die CO_2 - Spannung des arteriellen Blutes kein absoluter Maßstab für diejenige im Zentrum zu sein braucht, was mit der unterschiedlichen Pufferung des venösen und arteriellen Blutes zusammenhängt.

Unter Voraussetzung der Gültigkeit dieser Annahmen muß man GOLLWITZER - MEIER und PINOTTI deshalb recht geben, wenn sie eine verminderte Erregbarkeit des AZ in der Nachperiode einer CO_2 - Beatmung annehmen.

PADGET (264) fand ebenfalls eine Zunahme der Ventilationsgröße, die mit der Steigerung der CO_2 - Konzentration in der Einatmungsluft parallel ging.

Eine lokale und zentrale Reizwirkung der Kohlensäure auf die Lunge und das AZ ist aus den Versuchen von SCHWEIZER (330) ersichtlich. Bei Versuchspersonen kam es bei der Atmung verschieden hoher CO_2 - Konzentrationen zu erheblichen

Verschiebungen einiger pulmonaler Größen. Bei 7,5 Vol.% CO_2 wurde eine durchschnittliche Zunahme der Atemtiefe von 95 %, eine Vermehrung des Atemminutenvolumens um 116 % und des Lungenvolumens um 410 cm^3, festgestellt. Bei 10 Vol.% CO_2 lagen diese Werte noch wesentlich höher.

Ältere Untersuchungen über dieses CO_2 - wirksame Prinzip gehen auf VIETHEN und GRÜNEBERG (347) zurück. Sie ließen Kinder im Alter von 3 Wochen bis 14 Jahre ein 5 bis 10 Vol.% CO_2 - haltiges Luftgemisch inhalieren. Dabei registrierten sie eine Beschleunigung der Atmung und eine Zunahme des Atemminutenvolumens um 300 - 400 Prozent.

Auf einen Mindestgehalt von CO_2 zur Auslösung der Atmungsaktion hat BLUM (26) 1948 noch einmal hingewiesen. Hyperventilationsversuche führten bei gesunden Versuchspersonen nach einiger Zeit zu einem ein bis mehere Minuten anhaltenden Atemstillstand, der sofort durch Inhalation von CO_2 durchbrochen werden konnte. Auch die dabei auftretenden tetanischen Erscheinungen verschwanden sofort bei CO_2 - Inhalation.

Auf Grund dieser Untersuchungen und Befunde waren zahlreiche Autoren bereit, in der Kohlensäure den " adäquaten " Reiz für die Atmungsregulation zu sehen. (z.B. HALDANE und PRIESTLEY, 111; KILLIAN und WEESE, 169; OPITZ, 262; NIELSEN, 253 u.a.)

Bei widersprechenden Befunden , z.B. bei auftretenden Diskrepanzen zwischen arteriellem pCO_2 und Atemminutenvolumen konnten die Anhänger der Kohlensäuretheorie darauf hinweisen, daß der CO_2 - Druck im AZ nicht mit dem art. CO_2 - Druck übereinzustimmen brauche. So kann zum Beispiel die CO_2 - Bildung im Zentrum gesteigert oder der Abtransport der Kohlensäure aus dem Zentrum durch verschlechterte Kohlensäurebindungsfähigkeit des Blutes erschwert sein. In jedem Fall vergrößert sich dann der Unterschied zwischen zentralem und arteriellem CO_2 - Druck (LOESCHCKE, 200; SCHOEDEL, 321). Auch eine verminderte Durchblutung steigert den zentralen CO_2 - Druck und damit kommt es zu einer Vergrößerung der Atmung (SCHMIDT, 316).

Weitere Erklärungsmöglichkeiten ergeben sich, wenn man veränderte Erregbarkeitsbedingungen für das AZ annimmt, worauf LINDHARD (197, 198) schon im Jahre 1911 aufmerksam gemacht hat, und was später (1936) noch einmal nachdrücklich von NIELSEN (253) unterstützt wurde. Die Erregbarkeitsänderungen des AZ können nervös, hormonal oder durch Änderungen des pH - Wertes und des Sauerstoffdruckes bedingt sein. Aus der Fülle der zu dieser Fragestellung vorliegenden Literatur seien nur die Arbeiten von GROSSE - BROCKHOFF und SCHOEDEL (106), LOESCHCKE (200, 201), SPIELMANN (336), GESELL und HERTZMANN (89) und FELDER (76) zitiert.

Mit der Annahme von Erregbarkeitsänderungen im AZ läßt sich natürlich die Konzeption einer allein CO_2 - abhängigen Atmungsregulationstheorie nicht in Einklang bringen. So glänzend auch gerade die CO_2 - abhängige Atmungstheorie durch die Experimente von LAQUEUR und VERZÁR (184), GOLLWITZER - MEIER (95) und GESELL (91, 92), die z.B. bei CO_2 - Atmung und gleichzeitiger Infusion von Natriumbikarbonat, bei der die Ventilationsgröße weiter anstieg, die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes aber abnahm, gestützt, und die pH - abhängigen Theorien erschüttert wurden, so blieben doch auch schwer erklärbare Lücken. So gelingt es z.B. nicht durch Kohlensäurezusatz zur Einatmungsluft ein maximales Atemminutenvolumen zu erreichen. NIELSEN (254) erreichte durch CO_2 - Zusatz bei einer Versuchsperson nur ein maximales Atemminutenvolumen von 60 l/min. Dagegen konnte die gleiche Versuchsperson bei erschöpfender Muskelarbeit ein Atemminutenvolumen von 120 l erzielen.

Danach würde zumindestens die besondere Atmungsregulierung bei schwerer Muskeltätigkeit nicht allein über die CO_2 - Regulierung zu erklären sein (CHRISTENSEN, 52; GRODINS, 104).

Den Mittelpunkt bei der erbittert geführten Diskussion über die Regulation der Atmung bidete die Erhöhung der H - Ionenkonzentration im Blute durch die Kohlensäure. Ihren namhaftesten Vertreter und primären Verfechter fand die Theorie der " Blut - pH - abhängigen Atmungsregulation " in WINTERSTEIN. Schon 1911 stellte WINTERSTEIN (354) die These auf, daß die Atmung allein durch das H^+ - und OH^- - Ionenverhältnis des Blutes reguliert wird.

Zu systematischen Untersuchungen über die pH - Veränderungen im Blut in Abhängigkeit vom CO_2 - Gehalt kam es dann 1918 durch HENDERSON und HAGGARD (132).

HALDANE (110 - 117), der auf Grund seiner fast 30 - jährigen Forschungen zu damaliger Zeit eine vielbeachtete Autorität auf dem Gebiet der Atemphysiologie war, stimmte 1919 der WINTERSTEIN'schen Theorie zu, zumal sie ihm im Experiment gut fundiert schien. Die Unterstützung durch HALDANE und weitere experimentelle Arbeiten, z.B. FLEISCH (80), die für diese Theorie sprachen, sicherten ihr in den folgenden Jahren ihre dominierende Rolle.

Auch die einige Jahre später erhobenen Befunde von GESELL und McGINTY (90), wonach bei der Atmung von hohen Kohlendioxydkonzentrationen nicht nur die Blut-, sondern auch die Liquorreaktion sauer wird, sind in diesem Zusammenhang zu erwähnen.

Eine Stütze findet die WINTERSTEIN'sche Reaktionstheorie in neuerer Zeit durch die Untersuchungen von ROSSIER und WIESINGER (295) über die Beziehungen zwischen Säure - Basen - Gleichgewicht und Lungenfunktion beim Menschen. Die Autoren beziehen sich dabei auf die Beobachtung, daß bei einer metabolischen Alkalose trotz Anstieg der Kohlensäurespannung die Ventilation abnimmt, während sie bei einer metabolischen Acidose trotz Absinken des art. pCO_2 zunimmt.

Schließlich muß an dieser Stelle noch erwähnt werden, daß nach neueren Mitteilungen (LEUSEN, 191 u. 192) dem pH - Wert im Liquor cerebrospinalis im Bereiche des Bodens des 4. Hirnventrikels, welcher nach der Ansicht von LOESCHCKE und Mit-

arbeitern (203) Rezeptoren enthalten soll, die ebenfalls einen Einfluss auf die Atmungsregulation über pH - Änderungen ausüben können, eine Bedeutung bei der Regulation der Atmung zukommen soll. Die Untersuchungen zu diesem Punkt sind aber noch nicht abgeschlossen.

Zahlreiche Versuche, die hier nicht näher besprochen werden sollen, widerlegten jedoch die pH - Wert - Theorie.

WINTERSTEIN (352 - 365) begegnete diesen Experimenten, in dem er die H - Ionen Konzentration in den Zellen des AZ für maßgebend hielt. Er schuf somit seine " intracelluläre Aciditätstheorie ". Nach der Entdeckung der Bedeutung der Chemoreceptoren im Glomus caroticum durch C. HEYMANS und seine Mitarbeiter (141 - 149), die damals diesen Rezeptoren eine größere Bedeutung für die Atemregulierung als dem AZ zumaßen, schuf WINTERSTEIN die 3. Fassung seiner Reaktionstheorie. HEYMANS und Mitarbeiter hatten nicht nur gefunden, daß bei Ausschaltung des Glomus caroticum das Atemvolumen um 36 % reduziert wird, sondern fanden auch, daß eine Acidose die Chemoreceptoren anregt, während eine Alkalose sie hemmt. WINTERSTEIN folgerte nun, daß die pH - Änderungen im Glomus caroticum maßgebend für ihren Erregungszustand sein sollen und auf diesem Wege die Atemregulation möglich wäre.

Auch bei der Ableitung von Aktionsströmen vom Sinusnerven wurden proportionale Beziehungen zur alveolaren CO_2 - Spannung gefunden (HEYMANS und RIJLANT, 148; EULER, v., LILJESTRAND und ZOTTERMAN, 71), was die Chemoreceptorentheorie weiter stützte. Andere Autoren (SCHMIDT, 316; GOLLWITZER - MEIER und LERCHE, 100) und in jüngster Zeit (1963) WIEMER und Mitarb. (351) fanden, daß unter physiologischen Bedingungen die Chemoreceptoren durch den arteriellen CO_2 - Druck nicht erregt werden und nur bei Sauerstoffmangel von Bedeutung für die Atemregulation sind. WIEMER und Mitarbeiter halten sie gerade auch bei einer Hypercapnie für völlig bedeutungslos, was für die Interpretation der Befunde unserer Untersuchungen berücksichtigt werden muß.

Auf Grund dieser ablehnenden Befunde hat WINTERSTEIN die Konzeption der alleinigen Atmungsregulierung über die Chemoreceptoren wieder fallen gelassen. Er hält jedoch auch in seinen neuesten Arbeiten (363 - 365) an der Reaktionstheorie fest, nach der das Verhältnis von H^+- und OH^- - Ionen den Erregungszustand des AZ und damit die Ventilationsgröße bestimmt. Die Theorien und Befunde über die spezifische Wirkung der Kohlensäure bei der Regulierung der Atmung lehnt WINTERSTEIN entschieden ab. Die scheinbar " spezifische " Wirkung der Kohlensäure beruht nach seiner Deutung nur:

"..... auf der " spezifischen " Weise, wie sie ihre " unspezifische " Säurenatur zur Geltung bringt, indem sie in Form des Kohlendioxyds alle Gewebe und Zellmembranen leicht zu durchwandern und so an Orten zu erscheinen und - in $HCO_3^- + H^+$ sich zurückverwandelnd - zu wirken vermag, wo andere Säure - Ionen gar nicht hinzugelangen vermögen."

W. R. HESS (138), der der Kohlensäure die zentrale Stellung im Gesamtgeschehen der Atmungsregulierung zuerkannte, warnte 1931 vor einer einseitigen Betrachtung und betonte, daß man die Wichtigkeit des Problems pH - oder CO_2 - abhängige Atmungsregulation nicht überschätzen sollte.

Als Erster war es 1932 HENDERSON (130), der in seiner Monographie: " Blut, seine Pathologie und Physiologie ", die Diskrepanz zwischen der Frage CO_2 oder pH überbrückte. Er betonte, daß das Zusammenspiel von H^+, OH^- und CO_2 als abhängige Variable in einem Zweiphasensystem, wobei für die Atemregulation ein komplexes heterogenes Gleichgewicht anzunehmen ist, für die Ventilationsgröße maßgebend ist.

1940 griff GESELL (92) die Anregungen von HENDERSON wieder auf und ersetzte den Begriff des " Atemreizes " durch eine andere Terminologie. So unterscheidet er zwischen **s y n a p t i s c h e n Antrieb** (synaptic drive) und **c h e m i s c h e n** Antrieb (chemical drive) und studiert den Anteil der einzelnen Faktoren am Gesamtergebnis der Atmung.

I Der synaptische Antrieb umfaßt folgende Einflüsse:

1. Den Einfluss des zentripetalen Vagus

Die ersten experimentellen Untersuchungen zu diesem Problem machte TRAUBE (343) schon 1865. Er untersuchte den Effekt einer doppelseitigen Vagusdurchschneidung auf die Atmung. Dabei fand er eine starke Zunahme der Atmungsamplitude, die von einer Frequenzabnahme begleitet war. Dieser Versuch wurde in den folgenden Jahren auch von zahlreichen anderen Autoren wiederholt (LOEWY, 1888; GEPPERT und ZUNTZ, 1888; HALDANE und L. SMITH, 1892; LINDHAGEN, 1893; SCOTT, 1908; MACLEOD und PAGE, 1922; LUMSDEN, 1923 u. a.).

Bei diesen Versuchen wurde auch mehrmals der Einfluss einer Kohlensäuregabe zur Atmungsluft, was im Rahmen unseres Themas von Interesse ist, untersucht. Hätte die ventilatorische Adaptierung an den atmungssteigernden Reiz der CO_2 - Zumischung nicht im gewohnten Umfang wie vor der Vagotomie stattgefunden, dann hätte man daraus einen entscheidenden Einfluss des Lungenvagus auf die Atemregulation ableiten können. Doch es fand sich, daß innerhalb einer gewissen Spielbreite die Regulierung der Ventilationsgröße nach Vagotomie nicht beeinflußt wird.

Die Grundkonzeption der Theorie der reflektorischen oder " Selbststeuerung der Atmung " geht allerdings auf HERING und BREUER (134, 135) zurück. Danach sind Veränderungen des Lungenvolumens die Ursache für Reflexe, welche auf die Gestaltung der Atmung einen Einfluss nehmen. Nach ADRIAN (2) können Impulse aus den Spannungsrezeptoren des Lungenparenchyms die Atemgröße beeinflussen, indem sie das Zentrum aktivieren. HESS (137, 139) sieht die Hauptwirkung des Vagus in der Regulierung von Atemtiefe und Atemfrequenz, und zwar im Sinne einer Tonisierung und nicht in einer Schaltfunktion. Nach SCHOEDEL (322) dienen die Vagusreflexe der Feinstellung der Atembewegungen. Ihre Rückwirkungen auf die Atmung sind

vierfach: Inspirationsfördernde Wirkungen, exspirationsfördernde Wirkungen, Einflussnahme auf die Umschaltung von einer Atemphase auf die andere und Wirkungen auf die Atemlage.

2. Den Einfluss der peripheren Chemoreceptoren

Hierher gehören die Rezeptoren im Glomus caroticum und im Glomus aorticum. Sie reagieren primär auf eine Untersättigung des Blutes mit Sauerstoff und beeinflussen sekundär die Atemzentren der Medulla ablongata. Die peripheren Chemoreceptoren sind aber nicht über den chemisch gebundenen Sauerstoff, d.h. über die O_2 - Sättigung erregbar, sondern sprechen nur auf den arteriellen Sauerstoffdruck an, d.h., sie registrieren den Anteil des physikalisch gelösten Sauerstoffes. (ASMUSSEN und CHIODI, 6)

Folgendes klinisches Beispiel soll auf die patho - physiologische Bedeutung der peripheren Chemorezeptoren hinweisen. Bei der Lungeninsuffizienz mit chronischer CO_2 - Retention (z.B. chronisches substantielles Lungenemphysem mit einem art. pCO_2 von über 50 mm Hg) und Sauerstoffuntersättigung, ein klinisches Bild, das wir mit ROSSIER (296) als G l o b a l i n s u f f i z i e n z bezeichnen wollen, kommt es allmählich zur Erregbarkeitsverminderung der medullären Zentren auf Kohlendioxyd. Jetzt übernehmen die Chemoreceptoren in der Peripherie die Steuerung der Atmung. Läßt man in dieser Phase reinen Sauerstoff atmen, dann fällt der stimulierende Antrieb - Sauerstoffmangel - weg. Es kommt unter diesen Bedingungen zu einem erheblichen Rückgang der Ventilation und damit zu einer weiteren Retention von Kohlensäure im Organismus. Schließlich kommt es dann zu extrem hohen arteriellen CO_2 - Drucken (65 - 105 mmHg art. pCO_2), die entweder zu generalisierten Krämpfen oder zu einem komatösen Zustand führen . LÖFFLER (212) bezeichnete dieses klinische Bild als Kohlensäure - Intoxikations - Syndrom.

Wie zahlreiche Autoren feststellen konnten (u.a. COMROE und SCHMIDT, 53; KRAMER, 176; DAWES und COMROE, 62), ist die

Regulierung der Atmung über den Sauerstoffmangel sehr resistent. In der Literatur (siehe SCHOEDEL, 321) wird dieses System als " reflex - chemisches System " bezeichnet und dem " zentral - chemischen System " (Chemoreceptoren des AZ) gegenübergestellt. Nach KROGH (180) und BARCROFT und KARYONEN (15) ist das reflex - chemische System phylogenetisch und ontogenetisch älter als das zentral - chemische System. Während das jüngere zentral - chemische System die besseren Regeleigenschaften hat, ist das ältere reflex - chemische System gegen jede Art von Schädigung unempfindlicher. So wird es verständlich, daß es besonders in akuten und chronischen Notfallsituationen geeignet ist, eine Regulation aufrecht zu erhalten, die den Anforderungen einer Vita minima bzw. reducta an die Atmung genüge trägt.

Unter physiologischen Bedingungen spielt das peripher - chemische System eine zwar deutlich nachweisbare, aber geringe Rolle. Nach noch nicht endgültig gesicherten experimentellen Befunden von G. LOESCHCKE (199) sollen etwa 15 % der Ruheatmung auf Antriebe durch die Chemoreceptoren entfallen. Die Führung dieses Systems unter den oben angeführten pathologischen Bedingungen wird oft mit dem Auftreten ungünstiger Atemformen erkauft.

3. Den Einfluss der Pressorezeptoren

Die Pressorezeptoren werden von den Änderungen des Gasgehaltes im Blut nicht angesprochen. Nach Untersuchungen von KOCH und MARK (175) hemmen die Pressorezeptoren reflektorisch die Atembewegungen bei einer Zunahme des arteriellen Blutdruckes, so daß es sogar vorübergehend zu einer Apnoe kommen kann. Beim Abfall des Blutdruckes unter den Normalbereich sorgen sie für eine Steigerung der Atembewegungen.

Lediglich unter den Bedingungen der Muskelarbeit soll durch Druckänderungen im Gefäßsystem die Ventilation im

Sinne der Mehratmung beeinflußt werden können. Gegen eine wesentliche Beeinflussung der Atmung auf diesem Wege sprechen aber auch die Untersuchungen von SCHMIDT und COMROE (318), AVIADO und Mitarbeiter (10) und von COMROE (55).

4. Die Einflüsse von Willkür und Emotion, von Thermorezeptoren und von den Muskeln und den Gelenken arbeitender Extremitäten

Der Einfluss dieser Faktoren auf die Regulation der Atmung ist noch nicht völlig geklärt, zum Teil auch noch sehr umstritten. Einzelheiten können hier nicht diskutiert werden, es wird auf die Arbeiten 7, 8, 11, 54, 72, 85, 104, 208, 240, 255 und 263 verwiesen. Es sei nur soviel festgestellt, daß der Einfluss dieser Faktoren auf die physiologische Atmungsregulation sehr gering ist.

Auch die Existenz irgendwelcher besonderen atmungserregenden Stoffe, die speziell bei Muskelarbeit entstehen sollten, muß auf Grund der umfangreichen experimentellen Untersuchungen von KRAMER und GAUER (177) verneint werden.

II Der zentrale chemische Antrieb ist von folgenden Faktoren abhängig:

1. Von der CO_2 - Spannung im Atemzentrum
2. Von der O_2 - Spannung im Atemzentrum
3. Von der Wasserstoffionenkonzentration im Atemzentrum

Der Einfluss dieser Faktoren und die überragende Bedeutung des CO_2 - Partialdruckes bei der Atemregulierung wurde schon ausführlich diskutiert. Lediglich auf die Untersuchungen von HALDANE und PRIESTLEY (117) möchten wir hier noch hinweisen. Danach ist im Atemzentrum mit einem CO_2 - Druck zu rechnen, der dem des arteriellen Druckes sehr naheliegt, weil die Durchblutung dieses regulierenden Gebietes im Verhältnis zu

seinen Stoffwechsel sehr groß ist. Allerdings fand LENNOX (188), daß gerade die arterio - venöse Differenz für Gehirnblut nicht niedrig, sondern sehr hoch und sehr konstant in ihrer Höhe ist. Ob damit die Konzeption von HALDANE und PRIESTLEY an Wahrscheinlichkeit verliert, oder ob man die Möglichkeit einer unterschiedlichen Durchblutung in R chnung stellen muß, ist noch nicht geklärt. Nach LOESCHCKE (200) hängt der mittlere CO_2 - Druck im Gewebe vom mittleren CO_2 - Druck in den Blutkapillaren, von der CO_2 - Bildung im Gewebe und von der Diffusionskonstanten der Kohlensäure ab. Die Größe der CO_2 - Bildung im Atemzentrum ist unbekannt. Sie soll nach LOESCHCKE aber weitgehend konstant sein. Der mittlere kapillare CO_2 - Druck liegt dagegen dem venösen CO_2 - Druck näher als dem arteriellen.

Bei der O_2 - Spannung für den zentralen chemischen Antrieb kommt es unter physiologischen Bedingungen nicht auf den Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut an, sondern nur auf den Druck (pO_2) der unmittelbar im AZ herrscht. Dieser zeigt dann je nach der Stoffwechselintensität der Zellen des Atemzentrums und der lokalen Durchblutungsgröße Abweichungen, die in der Regel bei Werten zwischen dem arter. pO_2 und dem venösen pO_2 liegen. Gegen eine alleinige Atmungsregulierung über den Sauerstoffmangel, wie sie von PFLÜGER 1868 und 1882 durch ROSENTHAL angenommen wurde, sind schon früh Bedenken ausgesprochen worden (LOEWY, 210, 211 a). Durch die Experimente von SCHNEIDER (320), sowie von BENZINGER, OPITZ und SCHOEDEL (20) gilt diese Auffassung heute als endgültig widerlegt.

Die zentrale chemische Regulierung, die den synaptischen Antrieb an Bedeutung um ein Vielfaches übertrifft, gibt der Atmung die Gleichmäßigkeit und ihre gute Einstellbarkeit. Sie macht das Atemzentrum gegen Änderungen des pCO_2 so empfindlich, daß längere Atempausen nicht auftreten (SCHOEDEL, 322). Dabei wirkt unterstützend, daß Schwankungen des CO_2 -

Druckes im Alveolarraum nach Du BOIS (67) durch die Kohlensäurebindungsfähigkeit des Lungengewebes gemildert werden können.

Man hat also bei der Atemregulation mit einer Summation aller erwähnten Antriebsmechanismen zur CO_2 - Wirkung zu rechnen, wobei Letzterer der Hauptanteil und die überragende Bedeutung unter physiologischen Bedingungen, aber auch bei einem großen Teil der pathophysiologischen Zustände, zuzuschreiben ist.

Eine solche eindeutige Wertung des Anteils der CO_2 - Wirkung am Gesamtergebnis der Atemregulation ist auf Grund der umfangreichen experimentellen Arbeiten von LOESCHCKE und Mitarbeitern (166, 189 und 204) erlaubt. Bei der Analyse von Gesamt - CO_2 - Antwortkurven gelang den Autoren eine Differenzierung zwischen " spezifischer " CO_2 - Wirkung und pH - Anteil. Setzt man die Ventilationssteigerung nach einer bestimmten arteriellen CO_2 - Druckerhöhung gleich 100 %, dann fallen nach LOESCHCKE und Mitarbeitern 43 % auf eine reine pH - Wirkung und 57 % auf eine spezifische pCO_2 - Wirkung.

Eine solche Addition der verschiedenen Antriebe wird auch durch die Auswertung der Atemkurven von NIELSEN (253), bei denen der alveolare CO_2 - Druck als Abszisse und die Lungenventilation als Ordinate aufgetragen sind, wahrscheinlich.

In Anlehnung an die ursprüngliche Definition von HENDERSON und HASSELBALCH (130, 121) kann die Erregbarkeit für CO_2 (EK_{CO_2}) durch eine " Erregbarkeitskonstante " ausgedrückt werden. Das Atemminutenvolumen (AMV) und der Kohlensäurepartialdruck treten dann in folgende Beziehung:

$$EK_{CO_2} = \frac{AMV}{pCO_2}$$

Diese Erkenntnisse sind in den heute allgemein gültigen und anerkannten Auffassungen zur Theorie der Atemregulation von GRODINS (104) und GRAY (102) zusammengefaßt worden.

In seiner " Multiple Factor Theory of the Control of Respiratory Ventilation " puplizierte GRAY eine mathematische Beziehung für die gleichzeitige Einwirkung von Kohlensäuredruck, Sauerstoffdruck und H^+ - Ionenkonzentration und die daraus resultierende Höhe des Atemminutenvolumens. Danach ist das relative Atemzeitvolumen (VR = alveolar ventilation ratio):

$$VR_{H^+,\ pCO_2,\ pO_2} = 0{,}22\ H^+ + 0{,}262\ pCO_2 - 18 + \text{Forts.} + 2{,}118 \times 10^{-8} \times (104 - pO_2)^{4{,}9}$$

Es darf hier aber nicht verschwiegen werden, daß auch gegen diese Theorie Kritik erhoben wurde. So gab SCHOEDEL (321, 322) zu bedenken, daß der Ausdruck Mehrfaktorentheorie nicht glücklich gewählt ist, da es sich um eine Summandentheorie handelt, bei der letztlich noch zweifelhaft sein soll, ob man eine einfache Summation der Reize annehmen darf. Darüberhinaus wird kritisiert, daß GRAY's Theorie nichts über die Vorgänge und Angriffspunkte im Zentrum aussagt, sondern lediglich etwas über die Beziehungen zwischen arteriellem Blut und der Ventilation. Damit ist aber nach SCHOEDEL nur etwas über den Anfangs- und Endpunkt der Reaktionskette ausgesagt, oder unter Bezugnahme auf die Terminologie der Regeltechnik, nur über die Beziehungen zwischen Regelgröße und Stellgröße.

Sieht man von diesen berechtigten Einwänden ab, dann muß aber festgestellt werden, daß GRAY's Theorie uns bei der Interpretation der physiologischen Atmungsregulation einen entscheidenden Schritt vorwärts gebracht hat. So ergaben z.B.

Berechnungen nach der GRAY' schen Formel bei der Differenzierung der Gesamt - CO_2 - Wirkung auf die Atmung einen pH - Anteil von 35 % und einen " spezifischen " CO_2 - Anteil von 65 %, was gut mit den experimentellen Ergebnissen von LOESCHCKE und Mitarbeitern (166, 189 und 204) übereinstimmt.

Zusammenfassend läßt sich zu dem Thema, die Aufgabe der Kohlensäure bei der Regulation der Atmung, folgendes sagen:

Ihr wie ZAEPER (366) jede Fähigkeit zur Atmungsregulation abzusprechen, oder wie OPITZ (262), die Kohlensäure als alleiniges " Schwungrad " der Atmung anzusprechen, scheint nicht den biologischen Vorgängen bei der Regulierung der Atmung gerecht zu werden.

Nach unseren heutigen Erkenntnissen ist es auch nicht gerechtfertigt, die Kohlensäure als " adäquaten " Reiz für die Regulierung der Atmung zu bezeichnen.

Die Kohlensäure nimmt vielmehr in einem komplexen Antriebsmechanismus, - der neben dem zentralen Kohlensäuredruck, dem im Atemzentrum herrschenden Sauerstoffdruck und dem dortigen pH - Wert, auch das gesamte Ionen- und Hormonmilieu zu integrieren hat, weiterhin durch die Großhirnrinde, den Blutdruck und vielfache synaptische Antriebe beeinflußt wird, - eine führende Stellung ein. Diese führende Stellung kann bei gewissen pathologischen Zuständen verloren gehen. Die quantitative Spezifizierung unter Normalbedingungen dürfte häufig schwierig sein.

Diese Erkenntnisse müssen bei der Interpretation experimenteller Befunde, speziell im Hinblick auf Atmungsänderungen, die man bei der Anwendung hoher Kohlendioxydkonzentrationen im akuten und chronischen Versuch beobachten kann, berücksichtigt werden.

Der Kohlensäuretransport bei der Atmung hoher Kohlendioxydkonzentrationen

In enger Verbindung mit der Hauptaufgabe des Blutes: der Wahrung des " inneren Milieus ",und speziell im Hinblick auf die Aufrechterhaltung der absoluten Reaktion des Organismus, stehen die CO_2 - Bindung und der CO_2 - Transport (REIN, 288). Ein vermehrter Anfall von Kohlensäure, sei es durch exogene Zufuhr oder durch vermehrte endogene Produktion im intermediären Stoffwechsel, stellt hohe Anforderungen an die Kohlensäuretransportfunktion des Blutes. Für eine solche zusätzliche Belastung steht eine erhebliche Pufferungskapazität in Reserve, da unter physiologischen Bedingungen die Pufferungskapazität des Blutes fast gar nicht in Anspruch genommen wird. So können unter gewöhnlichen Bedingungen etwa 90 % der gebildeten Kohlensäure ohne H^+ - Ionenänderung aufgenommen werden (van SLYKE, 332; ROUGHTON, 299; DAVENPORT, 60).

Die große Stabilität des " milieu intérieur " wird deutlich, wenn man bedenkt, daß unter Normalbedingungen der Wechsel von der arteriellen Kohlensäurespannung (arter. PCO_2 = 40 mm Hg) zur venösen Kohlensäurespannung (ven. pCO_2 = 46 mm Hg) nur mit einer Senkung des pH - Wertes von 7,40 auf 7,38 verbunden ist.

Ein Kohlensäuretransport wäre von den Orten höheren Druckes, den Geweben, zu dem Ort mit dem niedrigsten CO_2 - Druck, den Lungenalveolen, auch allein durch eine physikalische Lösung im Plasma möglich. Entsprechend dem CO_2 - Druck im Gewebe, und in Abhängigkeit von einem bestimmten Absorptionskoeffizienten (alpha), würde ein Teil des anfallenden CO_2 physikalisch gelöst und abtransportiert werden. Der quantitative Abtransport der anfallenden Kohlensäure wäre aber unter solchen Voraussetzungen völlig insuffizient, er würde nur 10 % betragen.

Erst durch die Anwesenheit der korpuskulären Blutbestandteile, speziell der Erythrocyten mit ihrem Hämoglobingehalt, wird das Plasma zu einem quantitativ ausreichenden Kohlendioxydtransport befähigt.

Oxydiertes Hämoglobin (O_2 - Hb) ist eine stärkere Säure als reduziertes. Dies ist der eigentliche Grund, weshalb reduziertes Blut bei gleicher Kohlensäurespannung mehr Kohlensäure als oxydiertes Blut binden kann. Bei der Reduktion von 1 Äquivalent HbO_2 werden 0,7 Äquivalente Alkali frei, woran sofort 70 % der im Gewebe gebildeten Kohlensäure gebunden werden können. Darüberhinaus kommt es bei der Gewebspassage zu einem weiteren Eindringen von CO_2 in die Erythrocyten. Das CO_2 ist jedoch in dieser Form nicht reaktionsfähig, sondern muß erst hydratisiert werden. Dieser Überführung (Hydratisierung) in H_2CO_3 muß aber noch die elektrolytische Dissoziation in H^+- und HCO_3^- - Ionen folgen, um so Reaktionsprodukte zu haben, die mit dem vorhandenen Alkali (im wesentlichen K^+ - Ionen) der Erythrocyten reagieren können.

Es handelt sich also um folgenden Reaktionskomplex:

$$CO_2 + H_2O \underset{}{\overset{I}{\rightleftharpoons}} H_2CO_3 \overset{II}{\rightleftharpoons} H^+ + HCO_3^-$$

In einer physikalischen Lösung liegt hierbei das Gleichgewicht bei I auf der linken Seite und bei II auf der rechten (GIBIAN, 94). Wie träge dieser Prozess aber unter physikalischen Bedingungen abläuft ergibt sich daraus, daß 1 Volumen Wasser bei 0^o C und 760 mm Hg 2 Volumen CO_2 löst, wovon aber nur etwa 1/1000 zu Kohlensäure hydratisiert wird. So wird es verständlich, daß trotz rasch ablaufender elektrolytischer Dissoziation, die Kohlensäure eine schwache Säure ist.

Dieser Reaktionsablauf wäre für biologisch notwendige Reaktionen viel zu träge, um eine entscheidende Rolle spielen zu können. Tatsächlich laufen die Reaktionen I und II

im Erythrocyten aber katalytisch ab. Dies wird durch das 1932 von ROUGHTON entdeckte zinkhaltige Ferment Carboanhydrase (C.A.) ermöglicht (weitere Literatur: HÄUSLER, 123; DAVENPORT und WILHELMI, 59). Die C.A. (carbonic anhydrase) leistet, ohne selbst direkt an hydrolytischen oder oxydoreduktiven Stoffwechselvorgängen beteiligt zu sein, entscheidende Hilfestellung für den normalen Ablauf physiologischer Vorgänge. An den Nahtstellen des Kohlensäurehaushaltes spielt sie eine entscheidende Rolle. So findet man die C.A. in besonders hoher Konzentration in den Erythrocyten, den Tubuluszellen der Niere und in den Magenschleimhautzellen (REHM und Mitarb., 282).

Dieses Ferment ermöglicht nun den raschen Anstieg des H_2CO_3 - Gehaltes im Erythrocyten. Die durch rasche elektrolytische Dissoziation entstehenden HCO_3^- - Ionen reagieren mit dem bei der O_2 - Abgabe frei gewordenen Alkali der Erythrocyten und bilden $KHCO_3$, wovon ein Teil aber sofort wieder dissoziiert. Die entstehenden H^+ - Ionen verschwinden durch den Hämoglobinpuffer.

Durch den Anstieg des Kaliumbicarbonats steigt der osmotische Druck in den Erythrocyten an. Es kommt zum Wassereinstrom, was eine Volumenvergrößerung der Erythrocyten zur Folge hat (der venöse Hämatokritwert ist deshalb etwas größer als der arterielle). Infolge der Anreicherung der Bicarbonationen in den Erythrocyten entsteht ein Konzentrationsgefälle zum Plasma, so daß es zum Herausdiffundieren der HCO_3^- - Ionen kommt. Im Plasma verbinden sie sich mit Natrium zu Natriumbicarbonat. Umgekehrt ist es durch den Wassereinstrom in die Erythrocyten dort zu einer Erniedrigung der Cl^- - Ionenkonzentration gekommen. Deshalb diffundieren jetzt, entsprechend auch dem HCO_3^- - Ionenübertritt in das Plasma, äquimolare Mengen von Cl^- - Ionen in die Erythrocyten (zur Herstellung des DONNAN'schen Gleichgewichtes).

Dieser Anionenaustausch (" chlorid - shift ") wurde von HAMBURGER (119) entdeckt und in seiner Bedeutung erkannt.

Durch diesen Mechanismus werden im Endeffekt durch das Blutplasma größere Mengen von Kohlendioxyd transportiert als durch die Erythrocyten, aber nur die Anwesenheit der Zellen befähigt das Plasma zu dieser Leistung. Nur durch den Anionenaustausch wird die Zunahme an $NaHCO_3$ möglich.
Die Abbildung 1 veranschaulicht noch einmal diese Verhältnisse (Schema nach ROUGHTON, 303).

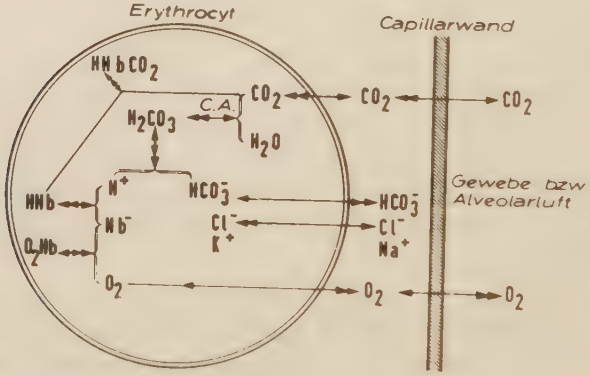

Abb. 1 : Schematische Darstellung des Kohlensäureaustausches zwischen Blut und Alveolarluft bzw. Gewebe. Die Doppelpfeile bezeichnen die Richtung des Vorganges der CO_2 - Aufnahme aus dem Gewebe, die einfachen Pfeile die Richtung des Vorganges der Abgabe in die Alveolarluft. Entsprechend sind die Verhältnisse für den Sauerstoff dargestellt. Der Doppelpfeil zeigt hier die Richtung der O_2 - Abgabe an das Gewebe an. C.A. = Carboanhydrase. (Nach F. J. W. ROUGHTON, in Handbook of Respiratory Physiology. Randolph Field: Air University 1954)

In der Lunge, bei der Abatmung der Kohlensäure, spielen sich die selben Vorgänge, entsprechend dem gegenüber der Alveolarluft höheren pCO_2 des venösen Blutes, dann in umgekehrter Reihenfolge ab.

Neben der Bindung von CO_2 in Form von anorganischem Bicarbonat, verfügt der Organismus aber noch über weitere Mechanismen, die ihm einen CO_2 - Transport ermöglichen. So fand ROUGHTON (298 - 302) 1932, daß sich auch der Globinanteil des Hämoglobin in spezifischer Weise an der CO_2 - Bindung beteiligt. Die C.A. in den Erythrocyten wurde von ROUGHTON durch Vergiftung mit Zyanid ausgeschaltet. Trotzdem wurde ein Teil der CO_2 - Kapazität der Erythrocyten so rasch abgesättigt, daß es sich nicht um eine Bicarbonatbildung handeln konnte. Zu dem gleichen Ergebnis kommt man, wenn man die als Bicarbonat gebundene Kohlensäure durch zufügen von Calciumchlorid ($CaCl_2$) ausfällt. Auch in diesem Fall bleibt noch ein Teil des CO_2 in Lösung, der direkt an das Hämoglobin gebunden ist, und zwar nicht wie der Sauerstoff an das Eisen, sondern an eine Aminogruppe unter Bildung einer labilen Verbindung, Carb - Hämoglobin (FERGUSON und ROUGHTON, 77). Diese Carbamino - Reaktion ist auch mit den anderen Bluteiweißen möglich.

$$Hb\ NH_2 + CO_2 \longrightarrow Hb\ NH\ COOH$$

$$Eiweiß{\cdot}NH_2 + CO_2 \longrightarrow Eiweiß{\cdot}NH\ COOH$$

Diese Reaktion, in der Literatur auch als CHRISTIANSEN - DOUGLAS - HALDANE - Effekt bezeichnet (51), ist relativ unabhängig vom pH und vom CO_2 - Druck. Sie ist aber abhängig vom Oxygenierungsgrad des Hämoglobins. Reduziertes Hb kann auf diese Weise die 2 - 3 fache Menge von CO_2 binden. In der Lunge ist für die Kohlensäureabgabe vom Carb - Hämoglobin fast ausschließlich die Sauerstoffaufnahme durch das Hb verantwortlich (DAVENPORT, 60).

Bezüglich des Kohlensäuretransportes und der Pufferkapazität ist das Hämoglobin das wichtigste Eiweiß (ROUGHTON, 301). Mit 16 g % Hb gegenüber 7 g % Plasmaproteine macht es fast 3/4 der gesamten Proteine des Blutplasmas aus. Darüberhinaus

verfügt das Hämoglobin über mehere Säure- und Basengruppen und ändert seine Säurewertigkeit mit dem Oxydationsgrad ($Hb \cdot O_2$ ist eine 70 mal stärkere Säure als reduziertes Hb), wodurch das Hb in der Lage ist bei der Abgabe seines Sauerstoffes im Gewebe große Mengen Alkali freizumachen.

Schließlich sei noch erwähnt, daß ein Teil des CO_2 mit dem Natrium der Eiweiße ebenfalls unter Bildung von anorganischem Bicarbonat reagiert. Die Kohlensäure vertreibt mit zunehmender Spannung die Bluteiweiße von ihrem Alkalibestand (KILLIAN und WEESE, 169).

$$Na - Protein + H_2CO_3 \longrightarrow NaHCO_3 + H - Protein$$

Normalerweise verteilt sich der CO_2 - Transport auf bestimmte Blutfraktionen in einem etwa gleichbleibenden prozentualen Verhältnis (DAVENPORT, 60). Ungefähr 10 % der Kohlensäure sind physikalisch im Plasma gelöst. 20 % sind direkt als Carb - Hämoglobin gebunden. Der Hauptanteil, 70 % des CO_2 werden als Bicarbonat transportiert, davon 25 % in den Erythrocyten und 45 % im Plasma.

Eine derartige isolierte Betrachtung des Kohlensäuretransportes ist jedoch nur erlaubt, wenn man sich ständig der engen Verbindung mit dem Sauerstofftransport und dem Säure - Basen - Haushalt bewußt ist.

Alveolarraum, Blut und Gewebsmilieu kann man auf Grund der hohen Diffusionskonstante der Kohlensäure im Hinblick auf den Transport derselben als einen einheitlichen Raum betrachten. Ein kleines Gefälle des pCO_2 vom Gewebe über das venöse Blut zur Alveolarluft ist Antrieb für den in dieser Richtung fließenden CO_2 - Strom. Eine Druckdifferenz von 0,03 mm Hg pCO_2 reicht aus, um die Abatmung von etwa 220 cm^3 CO_2/min zu ermöglichen (KILLIAN und WEESE). Die normale Druckdifferenz zwischen Blut- und Alveolar - CO_2 - Druck von 6 mm Hg übertrifft daher den erforderlichen Bedarf

um das 200 fache.

Wird nun schon primär durch die Einatmung hoher Kohlendioxydkonzentrationen (wie in den vorliegenden Experimenten) die CO_2 - Spannung im Alveolarraum erhöht, dann erhebt sich die Frage, ob dadurch prinzipielle Veränderungen im Ablauf des Kohlensäuretransportes zu erwarten sind. Dies ist zu verneinen! Auch in diesem Fall wird das Gefälle des pCO_2 immer rückläufig sein, d.h., daß auch unter diesen Bedingungen ein Konzentrationsgefälle in Richtung Gewebe - venöses Blut - Alveolarluft aufrecht erhalten bleibt. Der aus der endogenen CO_2 - Produktion resultierende CO_2 - Druck wird sich dem arteriellen bzw. alveolären CO_2 - Druck addieren, so daß der pCO_2 im venösen Blut immer höher als der alveolare pCO_2 ist.

Der Unterschied zu Normalbedingungen liegt bei der Einatmung hoher Kohlendioxydkonzentrationen darin, daß schon das arterielle Blut seine Pufferungsreserven bei der Lungenpassage, wo der intraalveoläre CO_2 - Gehalt von normalerweise 5 Vol.% CO_2 bis auf 25 Vol.% CO_2 angestiegen sein kann, zur Verfügung stellen muß. Im Gewebe steht dann nur noch das durch die Reduktion von HbO_2 freiwerdende Alkali für die Pufferung der im Stoffwechsel entstandenen CO_2 - Moleküle bereit. Die Menge des auf diesem Wege freiwerdenden Alkalis ist aber in jedem Fall quantitativ unzureichend.

Gelingt es dem Organismus nicht durch Gegenregulationen der experimentell gesetzten Koklensäurebelastung zu begegnen, dann ist die Konstanterhaltung des physiologischen pH - Milieus nicht mehr möglich, es resultiert als Sonderform der respiratorischen Acidose, die <u>experimentell erzeugte dekompensierte respiratorische Acidose.</u>

Der Säure - Basen - Haushalt bei der Atmung

hoher Kohlendioxydkonzentrationen

Die pH - Konstanz ist eine wesentliche Voraussetzung für den Ablauf der normalen Lebensvorgänge. Die Konzentration an abdissoziierten Wasserstoffionen (H^+ - Ionen) bestimmt die absolute oder aktuelle Reaktion einer Lösung. Allgemein wird sie mit dem von SÖRENSEN (335) definierten pH - Wert bezeichnet ($pH = - \log H^+$). Unter physiologischen Bedingungen schwankt der pH - Wert im menschlichen Blut nur gering (pH = 7,3 - 7,5; BARCROFT und Mitarbeiter, 13). Die Hauptarbeit leisten dabei die Nieren und die Lunge. Die Nieren (siehe Kapitel II D) durch die Regulierung der Ausscheidung von Kohlensäure und von Säuren und Basen aus dem Stoffwechsel, die Lunge im wesentlichen durch die Ausscheidung von Kohlensäure. Die Aufgabe der Puffersysteme des Blutes besteht darin, die übrigbleibenden Schwankungen zu glätten.

Ohne auf Einzelheiten der Theorie der Pufferung einzugehen (ausführliche Darstellung bei DAVENPORT, 60; LEUTHARDT, 193; REIN und SCHNEIDER, 288; ROSSIER, BÜHLMANN und WIESINGER, 297) sei festgestellt, daß das wichtigste Puffersystem des Blutes das Kohlensäure / Bicarbonatsystem ist. Damit ergibt sich die enge Verknüpfung des Säure - Basen - Haushaltes mit dem Kohlensäuretransport.

Das Zusammenwirken von Kohlensäure und Wasserstoffionenkonzentration konnte durch die HENDERSON - HASSELBALCH - GLEICHUNG in eine mathematische Beziehung gebracht werden:

$$pH = pK' + \log \frac{(HCO_3^-)}{(H_2CO_3)}$$

Im Zähler der Gleichung erscheint somit die gebundene CO_2, im Nenner die freie physikalisch gelöste Kohlensäure. Für pK' ist ein Wert von 6,11 (Plasma) einzusetzen. Das Verhältnis der gebundenen zur freien Kohlensäure ist normalerweise 20 : 1. Daraus ergibt sich nun folgender normaler pH - Wert:

$$pH = 6{,}11 + \log \frac{20}{1} = 6{,}11 + 1{,}3 = 7{,}41$$

Bei Änderungen des Quotienten Bicarbonat / freie Kohlensäure kommt es zu einer pH - Verschiebung. Eine solche Verlagerung des Säure - Basen - Gleichgewichtes ist dann " dekompensiert ". Wird aber eine Zunahme oder Abnahme des Zählers oder Nenners durch geeignete Gegenregulationen so ausgeglichen, daß der Quotient gebundene CO_2 / freie CO_2 20 bleibt, z.B. 40 : 2, dann kommt es zu keiner pH - Verschiebung. Der Säure - Basen - Haushalt eines solchen Blutes ist dann " kompensiert ".

Auf Grund dieser Beziehungen ergeben sich vier mögliche Störungen des Säure - Basen - Gleichgewichtes, wovon jede einzelne Form kompensiert oder dekompensiert sein kann (SCHWAB und KÜHNS, 328; ROSSIER und Mitarb., 297).

1. Die metabolische Acidose:

a) Entstehung : Sie ist durch eine Verminderung des Zählers, also der Bicarbonate bedingt. Dies ist möglich durch eine direkte Verminderung des Alkalibestandes, oder durch die Verdrängung der Kohlensäure aus dem Bicarbonat durch stärkere Säuren.

b) Kompensation: Sie ist primär durch eine vermehrte Abatmung der freien Kohlensäure möglich (Hyperventilation).

c) Vorkommen : Die renale, die diabetische und die Acidose bei großen körperlichen Anstrengungen z.B.

2. Die metabolische Alkalose:

a) Entstehung : Sie entsteht durch eine Vermehrung des Zählers, z.B. durch die Einnahme von Bicarbonaten, oder durch eine Vermehrung der für die CO_2 - Bindung zur Verfügung stehenden Basen. Außerdem tritt sie auf bei einem Entzug von H^+ - Ionen und einem Chloridverlust.

b) Kompensation: CO_2 - Retention durch Hypoventilation.

c) Vorkommen : Als klinische Beispiele seien genannt die Pylorusstenose, chronisches Erbrechen, zu häufige Magenspülungen und meist iatrogen veranlasster Bicarbonatabusus.

3. Die respiratorische Acidose:

a) Entstehung : Sie entsteht durch einen Anstieg der alveolären CO_2 - Spannung (Anstieg des Nenners), was die Folge einer alveolaren Hypoventilation ist. Als Unterform muß hier die experimentelle respiratorische Acidose (durch Atmung hoher Kohlendioxydkonzentrationen) eingegliedert werden.

b) Kompensation: Die Erhöhung des Zählers durch vermehrte Alkalimobilisation und die vermehrte renale Bicarbonatrückresorption dienen der Kompensation.

c) Vorkommen : Bei Lungen- und Atmungsinsuffizienz, welche zahlreiche aetiologische Ursachen haben können. Am häufigsten finden wir sie beim fortgeschrittenen chronisch substantiellen obstruktiven Lungenemphysem. Vielfach auch bei Bronchiektasen, Lungenfibrosen und mangelhafter Tätigkeit der Atemmuskulatur (Poliomyelitis) sowie des AZ (z.B. Barbituratvergiftung, Hirndruck, Encephalitis, hohe Morphindosen).

4. Die respiratorische Alkalose:

a) Entstehung : Sie wird durch vermehrte Abatmung (Verminderung des Nenners) der freien Kohlensäure bedingt.

b) Kompensation: Einstellung der Hyperventilation, vermehrte renale Bicarbonatausscheidung.

c) Vorkommen : Die alveolare Überbelüftung kann vielfältige Ursachen haben (z.B. Reizung des AZ durch erhöhte Körpertemperatur, psychische Störungen, medikamentös durch Theophyllin - Aethylendiamin, Salicylvergiftung und durch Oestrogene).

Bei allen vier Störungsmöglichkeiten spielt also die alveolare Ventilation eine entscheidende Rolle, entweder dadurch, daß sie primär selbst von der Norm abweicht, oder, daß sie sekundär zum Zwecke der Kompensation verändert wird.

Die alveolare Ventilation (V_A) ist damit für die Regulation des Säure - Basen - Gleichgewichtes eine entscheidende Größe (SCHWAB, 327; SCHWAB und KÜHNS, 328).

$$V_A = \frac{V_{CO_2} \times 863}{pCO_2}$$

(863 = Korrekturfaktor für Temperatur, Druck und Feuchtigkeit)

Eine mathematische Umformung der obigen Gleichung ergibt:

$$pCO_2 = \frac{V_{CO_2}}{V_A}$$

Diese Formel bringt zum Ausdruck, daß der CO_2 - Druck des arteriellen Blutes (pCO_2) von der alveolaren Belüftung (V_A) und der CO_2 - Produktion (V_{CO_2}) abhängt.

Eine alveolare Hyperventilation bewirkt ein Absinken von pCO_2, eine alveolare Hypoventilation führt zu einem Anstieg von pCO_2. Die physikalische Lösung von H_2CO_3 im Plasma und der davon abhängige CO_2 - Druck sind in gesetzmäßiger Weise mit (HCO_3^-) und (H^+) verknüpft. Eine Umstellung der HENDERSON - HASSELBALCH - GLEICHUNG ergibt:

$$H_2CO_3 = \frac{(H^+) \times (HCO_3^-)}{pK}$$

(pK = Dissoziationskonstante)
Damit müssen sich primäre Änderungen von pCO_2 auf den Säure - Basen - Stoffwechsel auswirken.

Der in den vorliegenden Versuchen durch Einatmung hoher Kohlendioxydkonzentrationen experimentell erzeugten Erhöhung des CO_2 - Druckes kann der Organismus nur durch einen vollständigen Einsatz seiner " Alkalireserve " begegnen. Dabei steht - wie nach den bisherigen Ausführungen verständlich ist - die Erhöhung des Bicarbonatgehaltes (Vermehrung des Zählers) im Vordergrund.
Das wird erreicht :

1. Durch eine verringerte Ausscheidung der Alkalien durch die Nieren (SCHÄFER, 306; SCHÄFER und Mitarb., 309; MAURATH und HAUER, 225).
2. Durch Mineralverschiebungen zwischen Serum und Blutzellen (ZUNTZ, 368; van SLYKE, 332; GOLLWITZER - MEIER, 96).
3. Durch Einwanderung von Alkalien aus dem Gewebe (HAMBURGER, 118, 119; MALORNY, 220) und Entmineralisierung des Skelettsystems (BLUM, 26).
4. Durch eine vermehrte HCl - Ausscheidung im Magen (SCHIERBECK zitiert bei BOHR, 29).

Weitere Hilfsmechanismen setzen auch unmittelbar am Nenner (der freien Kohlensäure) an. Hier sind die Pufferung durch

den Phosphatmechanismus und die Plasmaproteine, letzterer basiert auf ihrem Ampholytcharakter, zu nennen. Die Hyperventilation wird unter diesen Bedingungen nicht eingesetzt (SCHÄFER, STORR und SCHEER, 309). Weiterhin kommt auch noch der Vermehrung der festen Blutbestandteile und der Erhöhung der zirkulierenden Blutmenge eine Bedeutung zu.

Die Rolle und die Bedeutung der Niere bei einer respiratorischen Acidose

Normalerweise kann die Niere in der Zeiteinheit weniger saure Valenzen ausscheiden als die Lunge. Nach HUNGERLAND (160) nur etwa 1/220 der Lungenkapazität. Bei chronischer Kohlensäurebelastung, bei welcher die Regulierung des pH über die Lunge weitgehend ausfällt, wird die Niere deshalb funktionell stark beansprucht, da sie letzlich nur noch alleine für die Aufrechterhaltung der aktuellen Reaktion verantwortlich ist. Dies wird durch eine vermehrte Ausscheidung von sauren Valenzen mit dem Urin und eine verstärkte Rückresorption von Alkalien erreicht.

Die verstärkte Rückresorption von Bicarbonat ist besonders wichtig. Wir haben dabei nach PITTS (276, 277) folgende Reaktionsgruppen zu unterscheiden:

1. Bei normaler oder erniedrigter Bicarbonatkonzentration im Blut rückresorbiert die Niere das als Elektrolyt zunächst vollständig im Glomerulumfiltrat ausgeschiedene Bicarbonat, welches den Tubuli auf diesem Wege angeboten wird.
2. Bei einer Acidose ist die Niere imstande, Säuren entweder in frei titrierbarer Form oder zusammen mit Ammoniumionen auszuscheiden und kann dadurch weiteres Bicarbonat einsparen.

Bei einer experimentellen respiratorischen Acidose muß das in Funktiontreten dieser zweiten Reaktion von entscheidender Bedeutung sein. Schon unter Normalbedingungen ist die maximale Resorptionskapazität der Niere für Bicarbonat fast vollständig ausgenutzt. Die Untersuchungen von PITTS und seinen Mitarbeitern (273 - 276, 260, 65) zeigten, daß diese normale renale Bicarbonatschwelle bei einer Acidose noch weiter erhöht wird. In weiteren Versuchen konnten PITTS sowie SULLIVAN und DORMAN (339, 340, 65) zeigen, daß eine chronische respiratorische Acidose die tubuläre Rückresorption von Bicarbonat noch erheblich mehr steigern kann, als eine akut respiratorische Acidose. Menschen und Hunde zeigten bei einer respiratorischen Acidose einen langsamen Anstieg der normalen renalen Bicarbonatschwelle. Bei Hunden, die ein Gemisch mit 12 Vol.% CO_2 atmeten, war der Anstieg schon nach 16 Stunden deutlich und hatte nach zwei Tagen eine Höhe erreicht, die innerhalb der folgenden 14 Tage nur noch wenig überschritten wurde. Die Bicarbonatrückresorption beim Hund, die sich ähnlich wie beim Menschen verhält, wurde vergleichsweise von 2,5 mäq/100 ml Glomerulumfiltrat auf 3,3 mäq/100 ml Filtrat angehoben.

Allerdings stellte SCHÄFER (306) bei seinen Versuchspersonen, die er acht Tage lang in eine Kammer mit 3 Vol.% CO_2 brachte, nur ein ganz allmähliches Einsetzen der Bicarbonatvermehrung fest. OCHWADT (258) gelang es z.B. nicht bei Versuchspersonen durch die Atmung eines 5,1 Vol.% CO_2 enthaltenden Luftgemisches das Harn - pH und die Bicarbonatkonzentration des Plasmas wesentlich zu beeinflussen. Umgekehrt fand er bei der Hyperventilationsalkalose (259) eine deutliche Verminderung der Bicarbonatrückresorption mit gleichzeitiger Verminderung der Plasmabicarbonatkonzentration.

Diese scheinbar widersprüchlichen Befunde von SCHÄFER und OCHWADT werden verständlich, wenn man bedenkt, daß bei diesen niederen CO_2 - Konzentrationen vorwiegend die Regulationen von seiten der Lunge, die ihren Ausdruck in einer vermehrten Abatmung von CO_2 finden, in Tätigkeit treten,

dagegen die Regulationsmechanismen der Niere noch in Reserve bleiben.

Schon 1919 fand SUNDSTROEM (341) Beziehungen zwischen alveolärer CO_2 - Spannung und Bicarbonatkonzentration des Plasmas. So deutete er eine vermehrte Alkaliausscheidung im Harn bei langdauerndem Höhenaufenthalt als sinnvolle Kompensation des Kohlensäureverlustes durch die Atmung (Hyperventilation beim Höhenaufstieg). Dagegen fanden DAVIES, HALDANE und KENNAWAY (61) 1920 eine eindeutige Senkung der " alkality " des Harnes bei Kohlensäureatmung.

In weiteren Experimenten konnte PITTS (zusammenfassende Literatur in 277) darlegen, daß der entscheidende Faktor für die Bicarbonatrückresorption der Niere nicht das arterielle pH, sondern der arterielle Kohlensäurepartialdruck ist. Das wurde von RELMAN und Mitarbeitern (290), sowie von BRAZEAU und GILMAN (31) bestätigt. Während der Infusion von Bicarbonat blieb die Bicarbonatrückresorption unverändert, wenn gleichzeitig auch der pH - Wert und der CO_2 - Druck konstant blieben (2,8 mäq pro 100 ml Filtrat). Durch die Inhalation eines Gasgemisches mit 12 Vol.% CO_2 wurde eine Hypercapnie mit einem pCO_2 von 120 - 130 mm Hg erzeugt. Dies führte zu einer Erhöhung der Bicarbonatrückresorption bis zu 3,64 mäq/100 ml Filtrat, die auch dann erhalten blieb, wenn die respiratorische(Alkalose) Acidose durch eine metabolische Alkalose mittels verstärkter Bicarbonat - Infusion vollständig kompensiert wurde.

Einen klaren Überblick über den tubulären Rückresorptionsmechanismus für Bicarbonat gibt die folgende schematische Darstellung von PITTS (276):

In der tubulären Flüssigkeit werden die an Bicarbonat gebundenen Kationen (B^+) in einem Substitutionsvorgang mit den Wasserstoff - Ionen aus den Zellen ausgetauscht. Diese Wasserstoff - Ionen werden in der Tubuluszelle durch die Ionisation von Kohlensäure gebildet. Die dabei im Lumen der Tubuli gebildete Kohlensäure wird langsam in Kohlen-

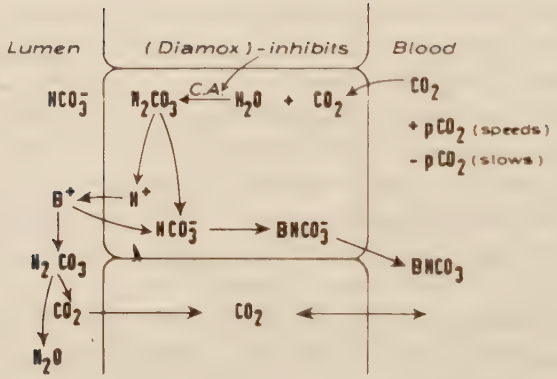

Abb. 2 : Schematische Darstellung des tubulären Rückresorptionsmechanismus für Bicarbonat (nach R. F. PITTS, 3. Freiburger Symposion 1954, S. 98. Springer Verlag 1955). Weitere Erklärungen im Text.

dioxyd und Wasser gespalten. Kohlendioxyd, welches in der Nierenzelle selbst als Endprodukt des oxydativen Zellstoffwechsels entsteht, zusätzlich solches, das vom tubulären Lumen und aus dem Blut in das Zellinnere diffundiert, nimmt an dieser Reaktion teil. Kommt es nun zu einem Anstieg des Kohlendioxydpartialdruckes, wie bei der respiratorischen Acidose, so wird der Gehalt der Zelle an Kohlensäure größer sein als unter physiologischen Bedingungen. Entsprechend dem Massenwirkungsgesetz wird der in der Zelle stattfindende Hydratationsprozess

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3$$

stark nach rechts getrieben. Das gleiche Gesetz bewirkt nun eine Erhöhung der durch Dissoziation frei werdenden H^+ - Ionen, die nun einen vermehrten Austausch gegen Alkalien (B^+) garantieren. An dieser Stelle beeinflußt eine Er-

höhung des pCO_2 das Bicarbonat - Rückresorptionssystem grundlegend. Der Austauschprozess der an Bicarbonat gebundenen Kationen (B^+) mit den Wasserstoffionen aus den Zellen stellt den wesentlichsten Anteil des Rückresorptionsmechanismus dar.

Die physiologisch und physiologisch - chemischen Vorgänge bei diesem zellulären Mechanismus sind noch weitgehend unbekannt. Es läßt sich nur soviel sagen, daß es sich hier um einen energieverbrauchenden Prozess handelt, der durch hormonale Einflüsse reguliert werden kann (FREY, 83).

Eine weitere Möglichkeit zur erfolgreichen Beseitigung einer Acidose steht dem Organismus in dem P h o s p h a t - m e c h a n i s m u s zur Verfügung. 1909 waren es HENDERSON und SPIRO (126), die diesen Mechanismus in seiner Bedeutung richtig erkannten. Eine quantitative Einordnung in das System der Regulierung des Säure - Basen - Gleichgewichtes erfolgte durch GOLLWITZER - MEIER 1926 (96). Neuerdings zogen ihn auch MAURATH und HAUER (225) in ihre Betrachtungen. Den Reaktionsablauf in der Niere zeigt das folgende Schema von PITTS :

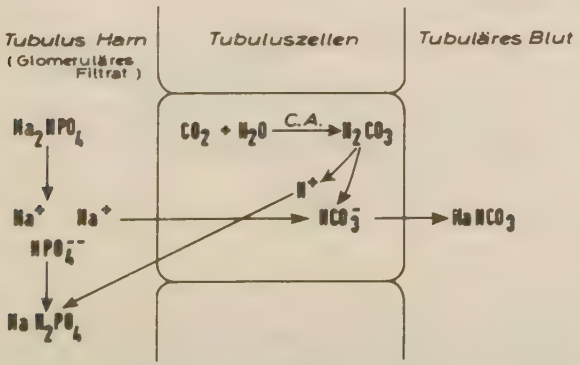

Abb.3 : Schematische Darstellung der Austauschprozesse in der Niere beim Phosphatmechanismus (nach R. F. PITTS: Physiology of the kidney and body fluids, Year Book Medical Publishers, Chicago 1963).

Abhängig vom pH - Wert des Blutes wechselt das Verhältnis von primärem Natriumphosphat (NaH_2PO_4) und eskundärem Natriumphosphat (Na_2HPO_4). Durch diesen Mechanismus kann der Körper etwa 0,8 Mol Basen bei der Ausscheidung von 1 Mol primärem Phosphat sparen.

Die Niere kann aber mit Hilfe der Phosphate nicht unbegrenzt Säuren ausscheiden. Bei sehr starken Säuren ist dies ohnehin nur in Form ihrer Salze möglich.

Um sich vor einem weiteren Basenverlust zu schützen, hilft sich der Organismus durch Heranziehung einer flüchtigen Base, des Ammoniak (NH_3). Mit Hilfe dieses A m m o n i u m - m e c h a n i s m u s (siehe Schema von PITTS) kann eine erhebliche Einsparung von Basen erreicht werden (PITTS, 272, 274; ALVING und GORDON, 4; RYBERG, 304; SCHWARTZ und Mitarb., 329).

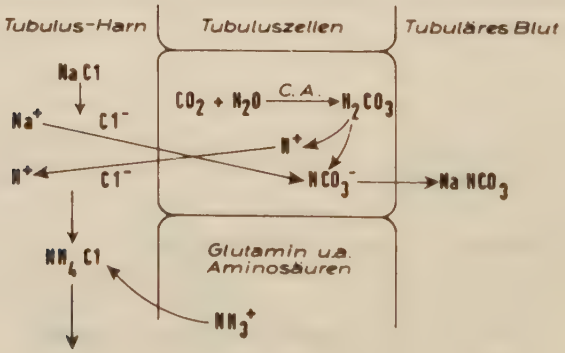

Abb. 4 : Schematische Darstellung der Austauschprozesse in der Niere beim Ammoniummechanismus (nach R. F. PITTS: Physiology of the kidney and body fluids, Year Book Medical Publishers, Chicago 1963).

Die Ausscheidung erfolgt durch die Bildung von Ammoniumsalzen, indem zum Beispiel Na^+ im Urin durch NH_4^+ ersetzt wird. Mit jeder Erniedrigung des pH - Wertes des Blutes steigt die Ammoniumsalzbildung und die Harnstoffausscheidung vermindert sich.

Die Ammoniakbildung zur Säureneutralisation ist eine Funktion der L e b e r. Nach Untersuchungen von NASH und BENEDICT (249) ist auch die Niere zur Ammoniakbildung aus der Harnstoffsynthese befähigt. Dies wurde schon 1904 durch HAMBURGER (119) vermutet. Er konnte nachweisen, daß die Leber unter CO_2 - Belastung Basen zur Verfügung stellt. Gleichzeitig konnte er feststellen, daß die mit CO_2 - haltigem Serum geschüttelten M i l z - und N i e r e n s u s p e n s i o n e n prinzipiell das gleiche Verhalten wie die Lebersuspensionen zeigten. Osmotische Wasserverschiebungen gehen aber auch in der Regel mit Ionenaustauschprozessen einher. Wegen der Gleichartigkeit im osmoregulatorischen Verhalten konnte HAMBURGER mit Recht durch Analogieschluss zu der Annahme kommen, daß auch die Milz- und Nierenzellen als Basenlieferanten in Frage kommen können.

Diese Ausführungen lassen die d o p p e l t e Funktion der Niere, als A u s s c h e i d u n g s - und N e u t r a l i s a t i o n s o r g a n , deutlich erkennen. Von ihrer Funktionstüchtigkeit, mehr noch, von der Fähigkeit, ihre Funktionen kompensatorisch auf ein höheres Niveau zu bringen, ist das Schicksal des Organismus bei einer chronischen respiratorischen Acidose in entscheidendem Maße abhängig.

Methodik

a) Anzahl und Auswahl der Versuche und der Versuchstiere

Unsere Untersuchungen führten wir mit Weißen Laboratoriumsratten (Typ Sprague Dawley) durch. Wir verwandten ausschließlich jugendliche Tiere, die ein durchschnittliches Alter von 2 Monaten hatten. Das mittlere Anfangsgewicht der einzelnen Ratte schwankte zwischen 60 und 90 Gramm; betrug aber in keinem Fall weniger als 50 Gramm oder mehr als 100 Gramm. Diese Auswahl wurde deshalb getroffen, um die zu erwartenden Veränderungen hinsichtlich des Körpergewichtes und der Organgewichte bei den Tieren aus der Atmosphäre mit dem erhöhtem CO_2 - Partialdruck gegenüber den Kontrolltieren, die in dieser Entwicklungsphase unter günstigen äußeren Bedingungen einen enormen Größenzuwachs verzeichnen, besser in Erscheinung treten zu lassen.

Die Ratten wurden durch Ohrmarken mit fortlaufender Numerierung gekennzeichnet.

Für eine Zeit von 12 - 14 Tagen befanden sich die Ratten in den Käfigen mit den erhöhten CO_2 - Konzentrationen.

Insgesamt führten wir nacheinander vier Versuche durch. Die Versuche sollen mit A, B, C und D bezeichnet werden.

Bei Versuch A handelt es sich um einen Vorversuch, der mit insgesamt 16 männlichen Ratten durchgeführt wurde. Die Tiere wurden in Kollektiven zu je vier Ratten in einzelne Versuchskammern gebracht. Die erste Gruppe wurde unter Normalbedingungen gehalten, die zweite Gruppe in einer Atmosphäre mit 2,5 Vol.% CO_2, die dritte Gruppe in 5 Vol.% CO_2 und die vierte Gruppe in 8 Vol.% CO_2.

Die Auswertung der Ergebnisse ließ vermuten, daß bei einer weiteren Erhöhung der CO_2 - Konzentration die Unterschiede im klinischen Verhalten, im Körpergewicht, sowie in den Organgewichten zwischen den einzelnen Gruppen noch schärfer heraustreten müßten.

Im Versuch B wurden jeweils 6 männliche, jugendliche Ratten in die Käfige gesetzt. Neben einer Kontrollgruppe hatten wir die Konzentrationen in den anderen Atmungskammern auf 10 Vol.% CO_2, 12 Vol.% CO_2 und 20 Vol.% CO_2 erhöht.

Im Versuch C sollte geprüft werden, ob sich im Verhalten zwischen männlichen und weiblichen Ratten Unterschiede zeigen würden. Zu jedem Kollektiv gehörten 6 weibliche und 6 männliche Tiere, die jede Gruppe für sich in einen Käfig kamen. Hier arbeiteten wir mit den Konzentrationen von 10, 15 und 20 Vol.% CO_2 und dem üblichen Kontrollversuch.

Um die Ergebnisse durch ein größeres Untersuchungsgut sicherzustellen wurde der Versuch D durchgeführt. Gleichzeitig sollte jedoch mit ihm geklärt werden, ob der von BÜCHERL geäußerte Gedanke, daß die Zugabe von Natriumbicarbonat im Trinkwasser die Kompensation dieser respiratorischen Acidose erleichtern könnte, sich experimentell bestätigen ließ. Dazu wurde eine 2 - prozentige wässrige Lösung von $NaHCO_3$ benutzt. Wir gingen so vor, daß wir auch im Kontrollversuch 6 Ratten einem anderen Kollektiv von 6 Ratten gegenüberstellten, die im Trinkwasser $NaHCO_3$ gereicht bekamen. So wurde auch bei den Konzentrationen von 10, 15 und 20 Vol.% CO_2 verfahren. Im Versuch D wurden ausschließlich männliche Ratten untersucht.

b) Der Tierkasten

Die Tiere wurden in Spezialkäfigen gehalten, die einen Innendurchmesser von 20 cm Breite, 30 cm Länge und 20 cm Höhe hatten. Ein transportabler Tierkasten bestand aus 2 solchen Käfigen (siehe Abb. 5). Die mittlere Trennungswand hatte eine Stärke von 1 cm und war so eingepaßt, daß ein Gasaustausch zwischen linker und rechter Kammer nicht erfolgen konnte. Dies wäre auch nur im Versuch A und B von Bedeutung gewesen, während im Versuch C und D die Konzentrationen in einem Tierkasten, sowohl in der linken als auch in der rechten Kammer, gleich waren. Die gesamte

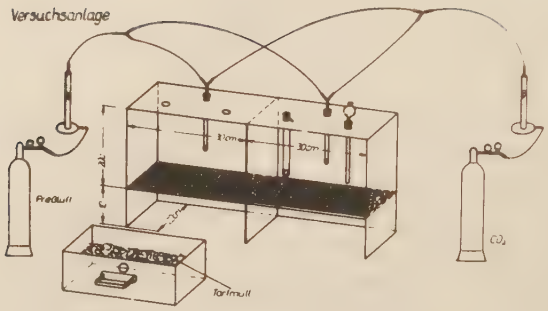

Abb. 5 : Konstruktionszeichnung des S p e z i a l k ä f i g s, in welchem Ratten für 14 Tage verschieden hohen CO_2 - Konzentrationen ausgesetzt waren. Schematisiert ist auch die Gaszufuhr eingezeichnet. Eine ausführliche Erklärung erfolgt im Text.

Vorderwand einer jeden Kammer bestand aus einer hochschiebbaren Glasplatte, die an eine Kunststoffdichtung luftdicht angepreßt werden konnte. Durch diese Glasplatte konnten die Tiere beobacgtet werden. Eine durchgehende Verlängerung der Seitenwände, der gesamten Hinterwand, sowie der mittleren Trennungswand auf 10 cm bildete den Fuß des Tierkastens. Unter jede Kammer konnte ein entsprechender 10 cm hoher, bis zu 5 cm Höhe mit Torfmull gefüllter Blechkasten geschoben werden. 5 cm über dem Torfmull wurde ein grobmaschiges Drahtgitter, welches in einer Aussparrung in der Seiten -, Rück - und mittleren Trennungswand gehalten wurde, geschoben. Durch den Torfmull, der den Harn absorbierte, wurde die Kammer trocken und auch weitgehend geruchlos gehalten. Der Abstand vom Drahtgitter zur Decke betrug 20 cm. Der mit dem Gaskonzentrationsgemisch füllbare Rauminhalt wurde aber erst durch die 5 cm darunter liegende Torfmullschicht abgeschlossen, er betrug somit 15 000 cm^3, also 15 Liter.

Die Futterzufuhr erfolgte durch ein 17 cm langes Blechrohr. Dieses wurde durch eine Bohrung im rechten vorderen Drittel der Decke in die Kammer geführt. Zwei seitlich abbiegende Verstrebungen verhinderten ein völliges Hineinrutschen. Ein Schaumgummiring, der in die Öffnung mit hineingepreßt wurde, sorgte für einen luftdichten Abschluss. Die Futterröhre wurde oben mit einem Gummistopfen verschlossen. Unten verhinderten zwei über kreuz angeschweißte Drähte das Durchfallen des Futters auf das Drahtgitter. Die Futterzufuhr konnte so bequem von oben erfolgen, und zwar so schnell, daß eine Beeinflussung der Gaskonzentration in der Kammer nicht erfolgte.

Wir verwandten das Rattenfutter " Record " der Firma L i e f e l d, Berlin. Dieses ist ein alle Nährstoffe enthaltendes Trockenkraftfutter, welches in 2 bis 3 cm lange Zylinder gepreßt ist.

Auf der linken Seite erfolgte die Wasserzufuhr unter den gleichen Bedingungen wie bei der Futterzufuhr. Wir benutzten einen kugelförmigen Glasbehälter, dessen einer Pol zu einem kurzen Stutzen ausgezogen war, der nach der Füllung mit Wasser mit einem Gummistopfen luftdicht verschlossen wurde. Der andere Pol war zu einer 15 cm langen Trinkröhre ausgezogen. Am unteren Ende befand sich ein kleines Loch, durch welches die Ratten das Wasser saugten. Nur durch Saugen konnte Wasser dem Trinkbehälter entzogen werden. Ein Herauslaufen des Wassers war nicht möglich, da die Füllung des Trinkbehälters stets luftleer erfolgte, so daß die Wassersäule vom Luftdruck gehalten wurde. Das obere Ende der Trinkröhre wurde von einem weichen Gummistopfen umfaßt. Dieser wurde in die kreisrunde Deckelöffnung eingedrückt. So wurde ein fester, luftdichter Sitz des Wasserbehälters erreicht. Der volumenmäßige Hauptanteil des 120 cm^3 fassenden Trinkbehälters, der kugelförmige Glasbehälter, befand sich so außerhalb der Kammer. Der Wasserverbrauch konnte deshalb gut beobachtet werden. Es wurde streng darauf geachtet, daß das Wasser nie ausging. Für die Neufüllung mußten die Trinkbehälter heraus-

gezogen werden. Für die Zeit, die dies in Anspruch nahm, wurde die Öffnung in der Decke mit einem Gummikorken verschlossen.

c) Die Gaszufuhr

Die Gaszufuhr erfolgte von einer Bohrung im Zentrum des Deckels, in die ein Gummistopfen mit einem Einleitungsrohr luftdicht eingedrückt werden konnte. Das Einleitungsrohr ragte 10 cm in die Versuchskammer hinein. Das untere Ende war zugeschmolzen. Dafür befanden sich im unteren Drittel des Einleitungsrohres mehere kleine Löcher ringsherum verteilt. Dadurch wurde erreicht, daß das Gas nach allen Richtungen ausströmen mußte. In der Vorderwand des Blechkastens, über der Höhe des Torfmulls, war ein Loch, durch welches das Gas langsam abströmen konnte. So konnte in der Kammer nie ein Überdruck entstehen.

Im Versuch A entnahmen wir das Gas aus Industriebomben, die bei 140 bis 150 Atü einen Inhalt von 5500 bis 6000 Liter hatten. In den Bomben befand sich ein Luft - Kohlendioxyd - Gemisch mit 5, 10 und 15 Vol.% CO_2. Über ein Druckminderventil wurde ein Gasstrom von 1 Liter / Minute einreguliert, der zusätzlich noch durch ein dazwischengeschaltetes Rotameter kontrolliert werden konnte. Mit dieser Methode erreichten wir jedoch in den Kammern nur eine Konzentration von 2,5-, 5- und 8 Vol.% CO_2. Der Versuch wurde deshalb als Vorversuch betrachtet.

Um nun im Versuch B die höheren Konzentrationen erreichen zu können, stellten wir die Konzentrationsgemische selbst her. Die Gaszufuhr für eine Kammer erfolgte nun aus 2 Gasbomben. Die eine Bombe enthielt lediglich Preßluft, wiederum 5500 bis 6000 Liter, die andere Bombe enthielt reines Kohlendioxyd, das in Industrieflaschen mit 10 -, 15 - und 20 Tausend Litern geliefert wird. Die Kohlensäurebomben brauchten so während des ganzen Versuches nicht ausgewechselt zu werden.

Das Auswechseln der Preßluftbomben ging sehr schnell vonstatten, da die neue Bombe so vorbereitet wurde, daß man nur den Ableitungsschlauch umzustecken hatte.

Vom Einleitungsrohr führte nun ein 1 m langer Plastikschlauch zu einem Y - Rohr. Hierin erfolgte die erste Durchmischung der Preßluft und des Kohlendioxyds. Beide Gase kamen von ihren Bomben über ein Reduzierventil in kurzen Verbindungsschläuchen zu einem Rotameter, wobei wir für das Kohlendioxyd besonders geeichte Rotameter benutzten, und dann zu jeweils einem Schenkel des Y - Rohres. Eine weitere gleichmäßige Durchmischung erfolgte nun in dem 1 m langen Plastikschlauch und in dem Einleitungsrohr. Das zu wählende Mischungsverhältnis zur Erreichung der gewünschten Konzentration in den Kammern wurde experimentell bestimmt. In alle drei Versuchskammern strömte beim Versuch B je 1 Liter Preßluft. Um eine Konzentration von 10 Vol.% CO_2 in der Kammer zu erreichen, mußten zu dem einen Liter Luft 0,38 Liter Kohlendioxyd in der Minute zugeleitet werden. Für 12 Vol.% CO_2 waren es 0,45 Liter CO_2 in der Minute und für 20 Vol.% CO_2 waren es 0,9 Liter CO_2 in der Minute.

In den Versuchen C und D, bei denen die Konzentrationen in den beiden Kammern des Tierkäfigs gleich sein mußten, gingen wir folgendermaßen vor. Beide Kammern erhielten ebenfalls wieder nur von einer CO_2 - Bombe und einer Preßluftbombe ihr Gasgemisch. Dies war technisch einfach dadurch zu lösen, indem wir hinter die Rotameter ein weiteres Y - Rohr anschlossen. Die Y - Rohre waren so geblasen, daß aus beiden Schenkeln dann das halbe Gesamtvolumen floß. Die Durchmischung erfolgte nun wieder nach dem oben beschriebenen Prinzip. Der Durchfluß für die Preßluft wurde nun für alle drei Konzentrationsbereiche auf 2 l/min erhöht. Die Zumischung der Kohlensäure ergab sich nun wie folgt: Um 10 Vol.% CO_2 in den beiden Kammern zu erreichen, mußten 0,75 Liter CO_2/Minute zugeleitet werden. Für die beiden Kammern mit 15 Vol.% CO_2 waren es 1,1 Liter CO_2/Minute. Die Konzentration in den Kammern mit 20 Vol.% CO_2 wurde durch Zumischung von 1,8 bis 2 Liter CO_2/Minute erreicht.

Die Einhaltung dieser Durchflussmengen durch eine Kontrolle des Rotameterstandes hätte genügt, um die gewünschte Konzentration in den Versuchskammern zu erhalten.

Eine zusätzliche Sicherung verschafften wir uns aber durch wiederholte tägliche Gasanalysen mit der von SCHOLANDER (323) entwickelten Methode. 0,5 ml eines Gases können im " Scholander " - Apparat auf ihren O_2 - und CO_2 - Gehalt mit einer Fehlerbreite von 0,015 Vol.% analysiert werden. Die Analyse dauert 6 - 9 Minuten. Die zu absorbierenden Anteile können über 99 % des Gesamtgasvolumens ausmachen. Für die Aufbewahrung und Gewinnung unserer Gasproben verwandten wir 100 ml fassende Haldane - Buretten, die an beiden Enden 120° Dreiwegehähne (" Karlsruher Hähne ") hatten. Über ein Niveaugefäß kann man solche Buretten mit Quecksilber füllen und durch Senken des Niveaugefäßes das Gas durch den entsprechenden Unterdruck in die Burette saugen. Dies geschah über einen Gummischlauch, an dessen Ende sich ein rechtwinklig gebogenes Glasrohr befand.

Durch das Ausströmungsloch im Blechkasten und dann durch das Drahtgitter konnte das Glasrohr stets in die Kammergegend gebracht werden, in der sich die Ratten gerade befanden. Benutzt man nur einen Gummischlauch zur Probegasentnahme, so wird er ständig von den Ratten abgebissen. Das erste abgefüllte Gas wurde stets noch einmal in die Kammer zurückgedrückt. Dadurch war schon einmal das ganze System, vor allem der Absaugschlauch mit dem Glasrohr, mit dem Konzentrationsgemisch durchspült worden. Hierdurch wurde die Genauigkeit der Kontrollanalysen weitgehend erhöht. Wir verwandten die von RAHN und OTIS (280) modifizierte Apparatur. Die Analysen ergaben stets eine Bestätigung der gewünschten Konzentration, die durchschnittlich um $\pm$ 0,5 Vol.% CO_2 schwankte. Eine genaue Nachstellung der Gaszufuhr erfolgte dann nach dem Analysenergebnis.

Gleichzeitig wurde auch die Konzentration des Sauerstoffs in den Kammern mitbestimmt. Wir fanden eine durchschnittliche Erniedrigung um 1 - 2 Vol.% O_2 im Vergleich zum normalen Luftwert von ca. 21 Vol.% O_2.

Durch Multiplikation mit 7,6 erhält man aus dem CO_2 - Gehalt des (H_2O - freien) Gasgemisches in Vol.% den CO_2 - Partialdruck des ebenfalls (H_2O - freien) Gasgemisches in den Kammern. Danach ergeben sich für die von uns angewandten CO_2 - Konzentrationen folgende CO_2 - Partialdrucke:

2,5	Vol.%	CO_2	=	19	mm	Hg pCO_2
5	"	"	=	38	"	" "
8	"	"	=	61	"	" "
10	"	"	=	76	"	" "
12	"	"	=	91	"	" "
15	"	"	=	114	"	" "
20	"	"	=	152	"	" "

d) Die Methode der Tötung der Ratten

Nach Abschluss des 14 - tägigen Versuches wurde jede Ratte einzeln aus der Gaskammer genommen, gewogen und sofort narkotisiert. Als Narkosemittel benutzten wir Äther oder Nembutal. Bei der abschließenden pathologisch - histologischen Untersuchung der Organe sollte so geklärt werden, ob die Äthernarkose noch irgendeinen Einfluss auf die inneren Organe, besonders die Lunge stand hierbei im Mittelpunkt, ausgeübt hatte.

Bei der Äthernarkose wurden die Tiere in einen verschließbaren Glasbehälter gesetzt, dessen Boden mit Mullläppchen ausgelegt war. Dann wurden einige Kubikzentimeter Äther hineingeschüttet. Nach mehrmaligem Aufrichten auf die Hinterpfoten, wobei einige Male vertieft inspiriert wurde, sackten die Ratten zusammen und verfielen in eine tiefe Narkose. Das Nembutal spritzten wir intraperitoneal.

Während die weiblichen Tiere schon mit 2 - 3 mg Nembutal ausreichend narkotisiert waren, brauchten wir für die männlichen Tiere stets 1 - 2 mg mehr, häufig das Doppelte.

Die narkotisierten Tiere wurden dann auf den Rücken gelegt und an den Vorderpfoten fixiert. Vom Unterbauch wurde jetzt mit wenigen Scherenschnitten die ganze Bauchhöhle freigelegt, so daß die Bauchdecken zusammen mit dem Peritoneum in ganzer Ausdehnung auf den Thorax geklappt werden konnten. Dann wurde die vordere Thoraxwand breitflächig von den Phrenicocostal - Winkeln ausgehend herausgeschnitten. Jetzt lag die Bauch- und Thoraxhöhle offen vor uns, das schlagende Herz wurde sichtbar. Allerdings wurde es auch oft von den enorm vergrößerten Lungen überdeckt.

e) Blutgewinnung und Aufbewahrung

Die nun zu beschreibende Methode der Blutgewinnung hat gegenüber den bisher gebräuchlichen Methoden, z.B. Blutgewinnung aus der Schwanzspitze, Ventrikelpunktion u.a., den Vorzug, daß sie, unter der Voraussetzung natürlich, daß das Tier ohnehin geopfert werden soll, die Gewinnung einer großen Blutmenge garantiert. Das zusammengeklappte Zwerchfell wird von den beiden Rippenwinkeln aus mit zwei Pincetten hochgerichtet. Schneidet man nun die Vena cava caudalis oberhalb des Diaphragmas auf, dann fängt sich das Blut am Zwerchfell wie Wasser an einer Stauseemauer. Das schlagende Herz sorgt für einen weiteren Nachschub. Tropft man nun auf das sich ansammelnde Blut ein bis zwei Tropfen Liquemin (HOFFMAN - La Roche) zur Gerinnungsverhütung, dann kann das Blut ohne Hast mit einer Spritze aufgesaugt werden. Schließlich kann durch Anheben des Hinterteils der Ratte, durch Aufschneiden der Aorta und durch Abtrennen des Herzens ein Weiteres getan werden. Auf diese Weise konnten wir auch noch bei Ratten, die nur ein Gewicht von 60 - 70 Gramm hatten, mühelos 4 - 5 ml Blut gewinnen.

Zur Gerinnungsverhütung hatten wir unsere Spritzen mit einer Heparinlösung, Liquemin, in welches 10 %iges Natriumfluorid gesättigt gelöst war, vorpräpariert. Ungefähr 1 bis 2 ml dieser Lösung wurden aufgezogen und mit der Innenseite

des Glaszylinders der Spritze durch Bewegen des Spritzenstempels in Kontakt gebracht. Durch eine aufgesetzte Kanüle wurden die Spritzen so ausgespritzt, daß der Spritzenansatz luftblasenfrei mit der Heparinlösung gefüllt war. Auf diese Weise blieben ungefähr 0,1 - 0,15 ml zurück. Diese Menge genügt, um das anschließend aufgezogene Blut ungerinnbar zu halten.

Die Spritzen wurden luftblasenfrei mit Blut gefüllt und mit einem Eisenstopfen verschlossen. Dann wurden sie in ein mit Eiswasser gefülltes Gefäß gelegt. Das Blut kühlt sich nun bis auf wenige Grade Celsius ab, wodurch der Eigenstoffwechsel des Blutes stark eingeschränkt wird. Bei der Aufbewahrung bei höheren Temperaturen würde es durch den Eigenstoffwechsel des Blutes zu einem zusätzlichen O_2 - Verbrauch und einer zusätzlichen CO_2 - Produktion kommen, so daß die Nichtbeachtung dieser Tatsache die Ergebnisse verfälschen würde.

Eine ausführliche Erörterung der Probleme bei der Blutaufbewahrung findet sich bei BARTELS, BÜCHERL, HERTZ, RODEWALD und SCHWAB (16).

f) Die Bestimmung von Standardbicarbonat im Blut

Diejenige Menge Alkali, welche bei 40 mm Hg pCO_2 und voller O_2 - Sättigung des Hämoglobins bei 37° C als Bicarbonat gebunden im Blut oder Plasma vorliegt, wird als Alkalireserve bezeichnet. Der Begriff Alkalireserve wird heute allgemein durch den Begriff Standardbicarbonat ersetzt.

Für die Bestimmung der chemisch gebundenen Kohlensäure wir das in den " speziell " präparierten und aufbewahrten Spritzen enthaltene Blut, also Vollblut.

Bei dem CO_2 - Druck handelt es sich um den Druck des trockenen CO_2 in mm Hg, mit welchem die gelöste H_2CO_3 im Gleichgewicht steht. Er ist somit ein Maß für die gelöste H_2CO_3. Der CO_2 - Druck von Vollblut und wahrem Plasma ist identisch.

Das wahre Plasma steht mit den Erythrocyten noch in einem physikalisch - chemischen Gleichgewicht. Von diesem ist abgetrenntes Plasma zu unterscheiden, welches für die Untersuchungen nicht benutzt werden kann. Die CO_2 - Bindungskurve des abgetrennten Plasmas verläuft wesentlich flacher. Im Gegensatz zum Vollblut, in dem der Chloridaustausch zwischen Erythrocyten und Plasma den verfügbaren Kationengehalt erhöht, kann abgetrenntes Plasma seinen Kationengehalt nicht mehr steigern.

Das Volblut mit 40 mm Hg pCO_2 wird zur Erreichung der vollen O_2 - Sättigung des Hb mit ca. 30 % Sauerstoff äquilibriert. Mit Hilfe der Henderson - Hasselbalch'schen Gleichung und den Meßwerten CO_2 - Gehalt, pH - Wert, O_2 - Kapazität und O_2 - Sättigung des Hb läßt sich der CO_2 - Druck bestimmen.

Die Methode der Wahl ist hierbei die Bestimmung des CO_2 - Gehaltes mit dem manometrischen Apparat von van SLYKE, und die Messung des pH - Wertes mit der Glaselektrode und dem Röhrenverstärker. Den CO_2 - Gehalt des Plasmas erhält man durch Umrechnung des CO_2 - Gehaltes des Vollblutes mit Hilfe eines Nomogrammes. Davon ist dann anschließend die physikalisch gelöste Kohlensäure abzuziehen.

Die gefundenen Werte wurden dann als HCO_3^- mval / Liter Plasma definiert.

Eine ausführliche Beschreibung und Begründung dieses Untersuchungsganges findet sich in der Monographie von BARTELS, BÜCHERL, HERTZ, RODEWALD und SCHWAB (16).

g) Organbehandlung und Wägung

Im Anschluss an die Blutgewinnung wurden nun die Organe Herz, Lungen, Leber, Milz und die Nieren herauspräpariert. Die Organe wurden dann zusammen in numerierte Bechergläser mit physiologischer Kochsalzlösung gelegt. Das Gewicht wurde mit einer Schweizer Analysenwaage der Firma M e t t l e r bestimmt. Vorher waren die Organe sorgfältig von Fettansätzen und Bindegewebsanteilen freipräpariert worden. Von den Herzen wurden die Herzohren abgeschnitten. Bei den Nieren wurde die

äußere Kapsel mit dem Fett entfernt. Ehe die Organe auf die Waagschale kamen, wurden sie auf Fließpapier getrocknet.

h) Die statistische Beurteilung der Untersuchungsergebnisse

In den einzelnen Versuchsgruppen wurden lediglich die Mittelwerte der einzelnen Vergleichsreihen gegenübergestellt und die prozentuale Abweichung von den Mittelwerten der entsprechenden Kontrolltiere berechnet.

Die Mittelwerte wurden allerdings nicht aus den gefundenen Orginalgewichten berechnet. Jedes Orginalorgangewicht wurde mit dem Körpergewicht in Beziehung gesetzt und auf ein angenommenes einheitliches Körpergewicht von 100 Gramm umgerechnet. So ergab sich für die meiseten Orginalorgangewichte eine Reduzierung, weil in der Mehrzahl das Körperendgewicht der Ratten über 100 g lag. Dort, wo das Körpergewicht unter 100 g lag, wurde das Organgewicht im entsprechenden prozentualen Verhältnis heraufgesetzt.

Die auf 100 g Körpergewicht umgerechneten Organgewichte und die daraus resultierenden Durchschnittswerte wurden auch der Signifikanzberechnung zu Grunde gelegt.

Um ein größeres Zahlenmarterial zu erhalten, wurde für die Signifikanzberechnung das Ergebnis der Versuche C und D zusammengefaßt. Die Überlegungen die zu diesem Entschluss führten werden in der Diskussion erörtert.

Die Mittelwerte wurden nach folgender Formel berechnet:

$$M = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + \dots x_n}{n}$$

Die mittlere Abweichung vom Durchschnittswert wurde wie folgt berechnet:

$$S = \pm \sqrt{\frac{(M - x_1)^2 + (M - x_2)^2 + \dots (M - x_n)^2}{n - 1}}$$

Der mittlere Fehler des Mittelwertes beträgt dann:

$$S_M = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

Die Differenzen der Vergleichsreihen wurden nach folgender Formel auf ihre statistische Signifikanz geprüft:

$$S_{Diff} = \pm\sqrt{S_{M_1}^2 + S_{M_2}^2}$$

S_{Diff} wurde dann benutzt um mit Hilfe der t - Verteilung die Irrtumswahrscheinlichkeit p zu berechnen. Dabei ist die Forderung zu erfüllen, daß

$$t \times S_{Diff} < M_2 - M_1$$

$$t = \frac{M_2 - M_1}{S_{Diff}}$$

Der so erhaltene Wert für t wurde dann unter Berücksichtigung des Freiheitsgrades (n = N + N' - 2) der beiden zu vergleichenden Mittelwerte benutzt, um aus einer Tabelle von FISHER und YATES (79) die Irrtumswahrscheinlichkeit p abzulesen. Weitere Einzelheiten siehe bei E. WEBER: Grundriss der Biologischen Statistik (348).

$p < 0{,}001$	entspricht einer Irrtumswahrscheinlichkeit				
	von weniger als	.....			0,1 %
$p < 0{,}01$	"	"	"	"	1 %
$p < 0{,}05$	"	"	"	"	5 %
$p < 0{,}10$	"	"	"	"	10 %

Zeichenerklärung

x	=	Einzelwert
n	=	Anzahl der Einzelwerte
M	=	Mittel- oder Durchschnittswert
S	=	Sigma = mittlere Abweichung vom Mittelwert
S_M	=	Mittlerer Fehler des Mittelwertes
S_{Diff}	=	Sigma - Differenz
t	=	t - Verteilung von STUDENT
$M_2 - M_1$	=	Differenz der Mittelwerte zweier Vergleichsreihen
p	=	Irrtumswahrscheinlichkeit

Ergebnisse

a) Allgemeines klinisches Verhalten der Ratten

Zunächst ist festzustellen, daß alle Tiere die Exposition bis zu 15 Vol.% CO_2 überlebten. Bei den Konzentrationen bis zu 10 Vol.% CO_2 war das Allgemeinbefinden im Vergleich zu den Kontrallratten nur unwesentlich gestört. Bei 15 Vol.% CO_2 waren schon schwere Störungen des Allgemeinbefindens zu erkennen. Besonders bei einigen schwächlichen Ratten hatte man den Eindruck, als ob sie an der Grenze einer möglichen Kompensation lebten. Unter 20 Vol.% CO_2 kamenregelmäßig nach einigen Tagen mehere Ratten in das Stadium der Dekompensation. Sie waren dann so schwach, daß sie nicht mehr zur Nahrungsaufnahme in der Lage waren. Selbst das Saugen des Wassers aus den Trinkrohren machte ihnen erhebliche Schwierigkeiten, wurde aber immer wieder versucht.

Ein sicheres Kriterium einer solchen Dekompensation war dann das nicht mehr Sauberhalten des Felles. Die Ratten hatten ein schmutzig - graues Aussehen. Besonders das Fell auf der Bauchseite war davon betroffen. Wurde dieses auch noch feucht, dann war mit dem Eintreten des Todes sicher zu rechnen. So starben in 20 Vol.% CO_2 einige Ratten am 8. bis 12. Tag, also zwei bis sechs Tage vor dem Versuchsende. Nahm man allerdings in diesem Stadium die Ratten wieder in Normalluft, dann bestanden meistens gute Aussichten für eine Erholung.

In ein Milieu bis zu 10 Vol.% CO_2 konnten die Ratten gebracht werden, ohne dabei in eine akute Lebensgefahr zu kommen. Dagegen konnten die höheren Konzentrationen nur durch langsames " Einschleichen " erreicht werden. Bei plötzlicher Einwirkung hoher CO_2 - Konzentrationen tritt der Tod sonst in wenigen Minuten ein. Innerhalb von 24 Stunden hatten wir jedoch immer eine Konzentration von 20 Vol.% CO_2 erreicht, ohne die Ratten

dadurch über das allgemeine Maß zu gefährden.

In den ersten Tagen waren die Ratten in den 10 - und 15 Vol.% CO_2 enthaltenden Kammern sehr erregt. Sie liefen in eigenartigen, spontanen, schnellen Bewegungen durch die Kammern. Häufig kam es zu einem torkelnden Gang.

Betrat man den Versuchsraum, dann horchten die Ratten sofort auf und sprangen oder stellten sich aufrecht an die vordere Glaswand. Gegenüber Kontrolltieren konnten sie sich jedoch nicht so lange auf den Hinterpfoten halten.

Auch hatten die Ratten ständig das Bedürfnis sich mit den Vorderpfoten aufzustützen, was dann meistvauf dem Rücken eines anderen Tieres geschah.

Ein sich gieriges Stürzen auf die Nahrung, um dann doch nur daran herumzuschnuppern, wie es SCHÄFER (309) für Meerschweinchen beschrieb, sahen wir bei unseren Ratten nicht.

Die Futteraufnahme erfolgte bei den Ratten im Wesentlichen zwischen Null und Zwei Uhr nachts. Die Kontrolltiere tranken auch in dieser Zeit ihr Hauptquantum. Dagegen fanden wir, daß unter CO_2 - Belastung die Ratten während des ganzen Tages und der Nacht gleichmäßig verteilt Flüssigkeit zu sich nahmen.

Nach einigen Tagen kamen die Ratten dann mehr und mehr zur Ruhe. Die Tiere hatten ein starkes Schlafbedürfnis, so daß sie auch kaum noch auf Lichtreize reagierten. Die Ratten in 20 Vol.% CO_2 zeigten dagegen gleich am Anfang eine starke Bewegungslosigkeit. Ihre Tätigkeit bezog sich nur auf die Befriedigung der unmittelbaren Bedürfnisse. Sie putzten sich nicht so gründlich und anhaltend wie die anderen Tiere. Die Futter- und Trinkröhre wurde langsam aufgesucht. Jede unnötige Bewegung wurde vermieden.

Es fiel uns auf, daß die in der CO_2 - Atmosphäre lebenden Ratten den größten Teil der Zeit mit gesträubtem Fell dicht aneinander gedrängt in einer Ecke der Kammer lagen und offensichtlich froren bzw. fröstelten. Dieses Bild bot sich auch bei den geringeren CO_2 - Konzentrationen im Versuch A. Die gemessene Temperatur in den Kammern schwankte stets zwischen 23° und 25° Celsius.

Im Verlaufe des Versuches verloren die Tiere vollkommen die Scheu vor dem Menschen. Sie konnten gestreichelt werden und liefen bei der Herausnahme aus den Käfigen nicht mehr vom Tisch weg. Ohne gebissen zu werden konnte man in die Kammern greifen. So bereitete das regelmäßige Wiegen der Ratten keine Schwierigkeiten.

Die Ratten in den niederen CO_2 - Konzentrationen zeigten prinzipiell das gleiche Verhalten. Die Erscheinungen waren jedoch nicht so stark ausgeprägt.

Bei den im Versuch D mit $NaHCO_3$ - Lösung getränkten Ratten war das Allgemeinbefinden gegenüber den Vergleichsratten deutlich besser.

b) Die Atmung der Ratten

Bei sofortiger Einatmung von 15 Vol.% CO_2, in noch stärkerem Maße bei 20 Vol.% CO_2, sahen wir regelmäßig nach einigen kurzen, ruckartigen, keuchenden und vertieften Inspirationen, bei denen das Tier am ganzen Körper zusammenzuckte, einen Atemstillstand. Das Tier fiel dann auf die Seite und streckte alle vier Pfoten weit von sich. Daß es zu keiner irreversiblen Schädigung des Atemzentrums gekommen war, bewies ein langsames Einsetzen der Atmungsfunktion beim Zurückbringen in Frischluft. Wie schon erwähnt, verlangten die höheren CO_2 - Konzentrationen deshalb ein langsames " Einscleichen ".

Bei den Konzentrationen bis zu 10 Vol.% CO_2 stellte sich sofort eine starke Hyperventilation mit einer flachen und frequenten Atmung ein. Bei den niedrigeren Konzentrationen bis zu 5 Vol.% CO_2 blieb eine schnelle und vertiefte Atmung bis zum Versuchsende erhalten, wenngleich nicht in dem selben Ausmaße wie in den ersten Tagen.

Bei den 8-, 10- und 12 Vol.% CO_2 atmenden Ratten kam es nach drei bis vier Tagen zu einem Umschwung im Atmungstyp. Die Ratten atmeten wesentlich ruhiger. Die einzelnen Atemzüge waren tiefer, die Frequenz entsprach der normalen Atemfrequenz der Vergleichsratten.

Nach Erreichung der höheren Konzentrationen von 15- und 20 Vol.% CO_2 konnten wir keine Zunahme der Atemfrequenz feststellen. Die Hyperventilation der Ratten in 15 Vol.% CO_2 basierte auf einer vertieften, langsamen und ruhigen Atmung. Bei den Ratten in 20 Vol.% CO_2 war dieser Atmungstyp noch ausgeprägter. Es ist sehr wahrscheinlich, daß es sich bei diesem Atmungstyp schon nicht mehr um eine echte Hyperventilation im Sinne einer vermehrten Lungenbelüftung pro Zeiteinheit handelte, sondern lediglich um eine Vertiefung des Atemzugvolumens. Präzise quantitative Angaben sind aber hier nicht möglich, da die einzelnen Atemgrößen bei den vorliegenden Versuchen aus verständlichen Gründen nicht bestimmt werden konnten.

Nahm man die in 20 Vol.% CO_2 lebenden Ratten zum Wiegen aus den Versuchskammern heraus, dann konnten wir in einigen Fällen folgendes beobachten. Einige Ratten hörten plötzlich auf zu atmen, sie fielen zur Seite und streckten die Beine von sich. Auch der Herzschlag war nur noch schwach zu palpieren. Dieser Zustand entsprach dem eines schweren Herz- und Kreislaufkollapses, kompliziert durch einen zusätzlichen Atemstillstand. Brachte man das Tier sofort wieder in die Kammer mit dem erhöhten CO_2 - Partialdruck, dann kam es relativ rasch zu einer Erholung. Es begann wieder zu atmen, zuerst langsam und flach, doch zunehmend häufiger und tiefer. Nach etwa 5 Minuten lief die Ratte dann wieder so herum, als wenn nichts gewesen wäre.

c) Der Futter- und Wasserverbrauch

Während sich normalerweise die Menge (g bzw. cm^3) der Futter- und Flüssigkeitszufuhr bei den Ratten die Waage halten, bzw. die Flüssigkeitsaufnahme bei den Kontrollratten etwas größer ist, kommt es bei den Kohlendioxyd + Ratten zu erheblichen Verschiebungen dieses Verhältnisses. Der Wasserverbrauch liegt bei ihnen zum Teil ganz erheblich über dem Futterverbrauch. Die Menge des durchschnittlichen Futter- und

Wasserverbrauches e i n e r Ratte während der Dauer der CO_2 - Atmung aus den einzelnen Versuchsgruppen ist den Abbildungen Nr. 6 - 11 und der Tabelle Nr. 1 zu entnehmen.

Dem besonderen Verhalten der Gewichtskurven des Versuches A entspricht auch der Futter- und Wasserverbrauch.

Im Versuch B kommt es mit steigenden CO_2 - Konzentrationen zu einem regelmäßigen Abfall des Futter- und Wasserverbrauches. Dagegen steigt das prozentuale Verhältnis Wassermenge : Futtermenge mit steigenden CO_2 - Konzentrationen kontinuierlich an.

Grundsätzliche Unterschiede im Futter- und Wasserverbrauch zwischen männlichen und weiblichen Ratten traten im Versuch C nicht auf.

Entsprechende Verhältnisse wie in den vorausgegangenen Versuchen fanden sich auch im Versuch D ohne $NaHCO_3$. Der Futterverbrauch bei den Ratten aus dem Versuch D ohne die übliche Wasserzufuhr zeigte keine Besonderheiten. Auch hier wurde mit steigenden CO_2 - Konzentrationen der erwartete Abfall gefunden. Dagegen war der Verbrauch an 2 prozentiger wässriger Natriumbicarbonatlösung, die in diesem Versuch statt Wasser gereicht wurde, sehr hoch. Besonders der enorme Anstieg bei den Ratten aus 15 Vol.% CO_2 war auffällig. Die prozentualen Unterschiede zum Futterverbrauch sind ebenfalls sehr hoch, weichen aber in ihrem Verhältnis untereinander nicht von den anderen Befunden ab.

Versuch A	Kontrolltiere	2,5 -	5 -	8 Vol.% CO_2
Futterverbrauch in g	250	290	320	230
Wasserverbrauch in ccm	280	405	420	300
Wassermehrverbrauch %	12	39,7	31,3	30,4
Versuch B	**Kontrolltiere**	**10 -**	**12 -**	**20 % CO_2**
Futterverbrauch in g	300	210	180	110
Wasserverbrauch in ccm	310	240	210	160
Wassermehrverbrauch %	3	14,3	16,7	45,4
Versuch C Weibchen	**Kontrolltiere**	**10 -**	**15 -**	**20 % CO_2**
Futterverbrauch in g	270	170	160	180
Wasserverbrauch in ccm	300	290	230	290
Wassermehrverbrauch %	11,1	70,6	43,8	61,1
Versuch C Männchen				
Futterverbrauch in g	250	180	160	150
Wasserverbrauch in ccm	210	300	180	190
Wassermehrverbrauch %	- 16 !	66,7	12,5	26,7
Versuch D ohne $NaHCO_3$				
Futterverbrauch in g	230	150	100	80
Wasserverbrauch in ccm	260	200	140	160
Wassermehrverbrauch %	13	33,3	40	100
Versuch D mit $NaHCO_3$				
Futterverbrauch in g	220	110	120	90
Bicarbonat " in ccm	360	270	410	290
Bicarbonatmehrverbrauch in %	61,8	145,5	241,7	222,2

Tab. 1: Überblick über den durchschnittlichen Futter- und Wasserverbrauch e i n e r Ratte in 14 Tagen in den einzelnen Versuchsgruppen. Gleichzeitig wird der prozentuale Wassermehrverbrauch von Kontrolltieren und Ratten, die in dieser Zeit unterschiedlich hohe Kohlendioxydkonzentrationen geatmet haben, angegeben.

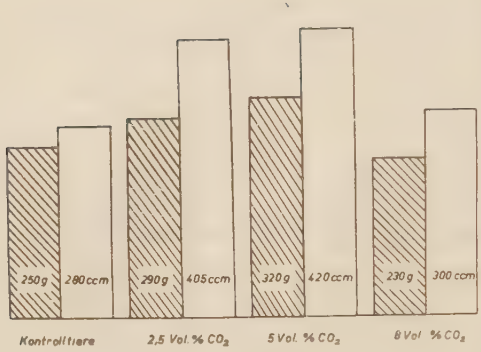

Abb. 6 : Der durchschnittliche Futter- und Wasserverbrauch einer Weißen Ratte in 14 Tagen aus dem Versuch A. Kontrolltiere werden mit Ratten aus unterschiedlichen Kohlendioxyd - Luft - Gemischen verglichen. Die schraffierten Blöcke stellen den Futterverbrauch dar. Die Zunahme des Futter- und Wasserverbrauches bei diesen niederen CO_2 - Konzentrationen wird im Text erklärt. Der prozentuale Wassermehrverbrauch ist der Tabelle 1 zu entnehmen.

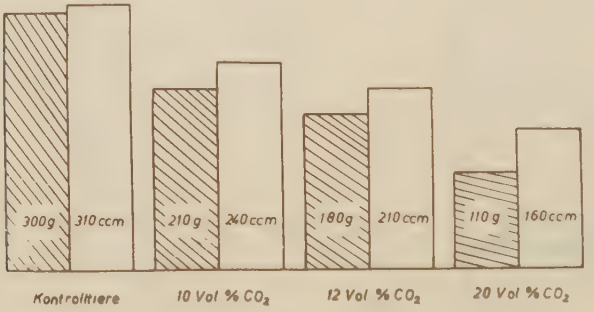

Abb. 7 : Der durchschnittliche Futter- und Wasserverbrauch einer Weißen Ratte in 14 Tagen aus dem Versuch B. Kontrolltiere werden mit Ratten aus unterschiedlichen Kohlendioxyd - Luft - Gemischen verglichen. Die schraffierten Blöcke stellen den Futterverbrauch dar. Mit steigenden CO_2 - Konzentrationen fällt er ab. Die Trinkmengen verhalten sich nicht entsprechend. Sie nehmen mit steigenden Kohlendioxydkonzentrationen prozentual zu. Die Werte sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

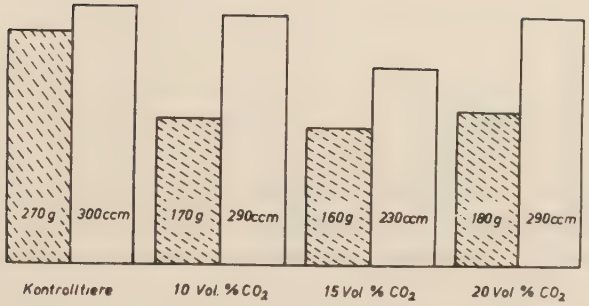

Abb. 8: Der durchschnittliche Futter- und Wasserverbrauch einer **weiblichen** Weißen Ratte aus dem Versuch C für die Dauer von 14 Tagen. Kontrolltiere werden mit Ratten aus unterschiedlichen Kohlendioxyd - Luft - Gemischen verglichen. Die gestrichelt schraffierten Blöcke stellen den Futterverbrauch dar. Zu beachten ist der prozentuale Wassermehrverbrauch bei den Ratten aus der Kohlendioxydatmosphäre. Zahlen sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

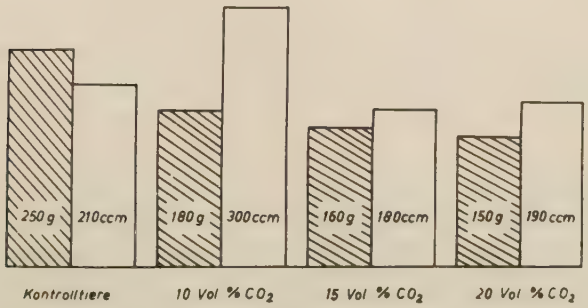

Abb. 9 : Der durchschnittliche Futter- und Wasserverbrauch einer **männlichen** Weißen Ratte aus dem Versuch C für die Dauer von 14 Tagen. Die schraffierten Blöcke stellen den Futterverbrauch dar. Weitere Erklärung entsprechend Abb. 8.

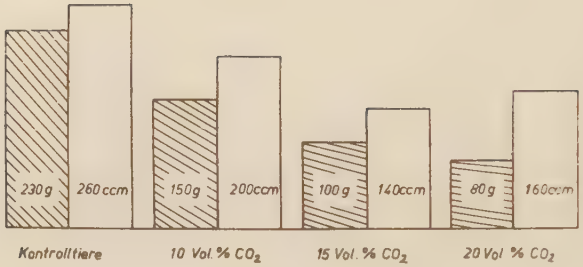

Abb. 10 : Der durchschnittliche Futter- und Wasserverbrauch einer Weißen Ratte in 14 Tagen aus dem Versuch D ohne $NaHCO_3$. Weitere Bilderklärung entsprechend Abb. 7

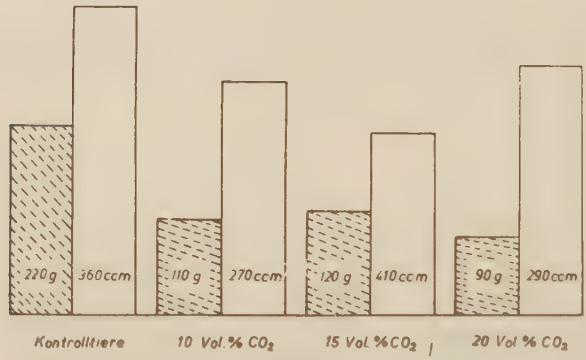

Abb. 11 : Der durchschnittliche Futterverbrauch einer Weißen Ratte aus dem Versuch D m i t $NaHCO_3$. Er wird durch die gestrichelt schraffierten Blöcke dargestellt. Die weißen Blöcke zeigen den Verbrauch einer 2 prozentigen Natriumbicarbonatlösung. Mit steigenden CO_2 - Konzentrationen erreicht dieser schließlich die mehr als dreifache Höhe des entsprechenden Futterverbrauches. Absolut übersteigen die Trinkmengen von Bicarbonat die vergleichbaren Wassermengen aus den anderen Versuchen sehr wesentlich. Die prozentualen Relationen bleiben dagegen erhalten. Weitere Einzelheiten sind der Tabelle 1 und dem Text zu entnehmen.

d) Gewichtsveränderungen

1. Das Verhalten des Körpergewichtes

Die nun folgenden Zahlenangaben, die auch den Kurven in den jeweiligen Abbildungen zugrunde liegen, repräsentieren jeweils das Durchschnittsgewicht einer einzelnen Ratte aus dem entsprechenden Kollektiv.

Der Versuch A zeigte deutlich, daß es unter Normalbedingungen zu einer gleichmäßigen Gewichtszunahme kommt. Die Kurven verlaufen sehr steil (siehe Abb. 12), da die Ratten die Tendenz haben, gerade von einem durchschnittlichen Gewicht von 80 bis 100 Gramm rasch ein Gewicht von 140 bis 160 Gramm zu erreichen. Von diesem Niveau wird das durchschnittliche Endgewicht der Weißen Laboratoriumsratte von zirka 240 bis 300 Gramm nur langsam und kontinuierlich erreicht. In 20 Tagen steigt so das Gewicht der Kontrollratten, gerechnet vom Zeitpunkt des Versuchsbeginns, von 134 auf 152 Gramm an. Das ist nur ein Gewichtszuwachs von 13,4 %.

Sehr auffallend ist der enorme Zuwachs bei den Ratten mit 2,5 - und 5 Vol.% CO_2. Bei den 2,5 Vol.% CO_2 atmenden Ratten kommt es zu einem Körpergewichtsanstieg von 136 auf 184 Gramm, also um 35,3 %. Unter der Einwirkung von 5 Vol.% CO_2 wurde eine Zunahme von 159 auf 208 Gramm, das sind 30,8 %, registriert.

Prozentual war also der Gewichtsanstieg bei den Ratten aus der Konzentration von 2,5 Vol.% CO_2 am größten. Er übertraf den Zuwachs der Kontrolltiere um 21,9 %.

Die Ratten aus den Kammern mit 8 Vol.% CO_2 zeigten nur einen kleinen Gewichtsanstieg von 155 auf 159 Gramm. Das sind 2,6 %. Praktisch konnten sie also nur ihr Gewicht halten.

Die statistische Beurteilung des Versuches A zeigt die Tabelle 2. Die höheren Körperendgewichte der Ratten aus dem Milieu mit 2,5 - und 5 Vol.% CO_2 sind danach im Vergleich zu den Kontrolltieren statistisch signifikant ($p < 0{,}05$ bzw. $p < 0{,}001$).

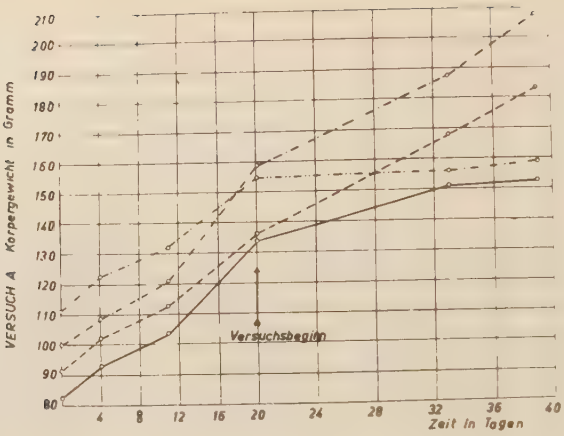

Abb. 12 : Das Verhalten des Körpergewichtes der weißen Ratte während eines längeren Aufenthaltes in unterschiedlichen Kohlendioxyd - Luft - Gemischen im Vergleich zu Kontrolltieren. Die eingezeichneten Werte repräsentieren den Durchschnitt von 4 Ratten. Die Kurven vor dem Pfeil zeigen die Gewichtsentwicklung für alle Ratten unter Normalbedingungen. Danach wird der Einfluss der verschieden hohen Kohlendioxydkonzentrationen sichtbar. Auffallend war hier im Versuch A, daß 2,5 - und 5 Vol.% CO_2 die Gewichtsentwicklung stark angeregt haben.

Kurvenerklärung: o————o = Kontrolltiere
o- - - - - -o = Ratten in 2,5 Vol.% CO_2
o-.-.-.-.-.-o = " " 5 " "
o-..-..-..-.o = " " 8 " "

Signifikanzberechnung für das Körpergewicht im Versuch A				
Vergleich	Unterschied	S_{Diff}	t	p
Kontrolltiere – 2,5 Vol.% CO_2	32 g	11,1	2,883	$p<0,05$
Kontrolltiere – 5 Vol.% CO_2	56 g	8,1	6,914	$p<0,001$
2,5 Vol.% CO_2 – 8 Vol.% CO_2	25 g	13,8	1,812	$p<0,20$
5 Vol.% CO_2 – 8 Vol.% CO_2	49 g	11,5	4,261	$p<0,01$
2,5 Vol.% CO_2 – 5 Vol.% CO_2	24 g	12,8	1,875	$p<0,20$

Tab. 2 : Ergebnis der statistischen Beurteilung der in Abb. 12 dargestellten Unterschiede in der Entwicklung des Körpergewichtes im Versuch A.

Die Gewichtskurven im Versuch B zeigt Abb. 13. Innerhalb von 14 Tagen hebt sich das Gewicht der Kontrolltiere von 87,8 auf 158,5 Gramm, das ist eine Zunahme um 80,5 %.

Die Ratten aus 10 Vol.% CO_2 erreichen ein höheres Endgewicht, als die Ratten aus 12 Vol.% CO_2. Bei ihnen kam es zu einem Gewichtsanstieg von 85,3 auf 115,3 Gramm (35,2 %). Mit einem Zuwachs von 34,1 %, von 82,2 auf 109,2 Gramm, stehen die 12 Vol.% CO_2 Ratten prozentual dem in keiner Weise nach.

In den ersten Tagen konnten die 20 Vol.% CO_2 – Ratten ebenfalls noch eine Gewichtszunahme verzeichnen, die auch den anderen Kurven parallel läuft. Dann kommt es aber zu einem steilen Gewichtsabfall. Am 11. Tag waren 4 Ratten schon gestorben. Ihr durchschnittliches Gewicht betrug nur noch 67 Gramm. Die beiden überlebenden Ratten hatten am 12. Tag ein durchschnittliches Gewicht von 81 Gramm. In der Kurve ist das durchschnittliche Gewicht der 4 gestorbenen und der beiden anderen Ratten eingetragen. Mit 71,7 Gramm liegt es 12,9 % unter seinem Anfangsgewicht, 54,8 % unter dem Endgewicht der Kontrolltiere, 37,8 % unter dem Endgewicht der 10 Vol.% CO_2

atmenden Ratten und 34,3 % unter dem durchschnittlichen Endgewicht der 12 Vol.% CO_2 atmenden Ratten.

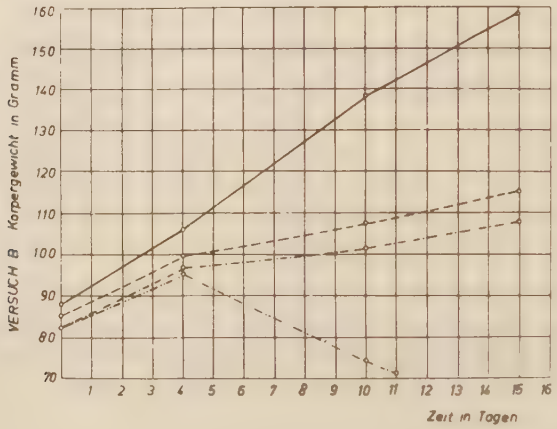

Abb. 13: Das Verhalten des Körpergewichtes der Weißen Ratte während eines längeren Aufenthaltes in unterschiedlichen Kohlendioxyd - Luft - Gemischen im Vergleich zu Kontrolltieren. Die eingezeichneten Werte repräsentieren den Durchschnitt von jeweils 6 Ratten aus den einzelnen Konzentrationsbereichen des Versuches B.

Kurvenerklärung: o——————o = Kontrolltiere
o- - - - - - - - -o = Ratten in 10 Vol.% CO_2
o-.-.-.-.-.-.-.-.-o = " " 12 " "
o-..-..-..-..-..-..o = " " 20 " "

In den Versuchen A und B wurden nur männliche Ratten untersucht. Im Versuch C sollte auch das Verhalten weiblicher Ratten geprüft werden. Das Ergebnis des Versuches C zeigt die Abbildung 14. Trotzdem Männchen und Weibchen aus dem selben Wurf waren, war das Anfangsgewicht der weiblichen Ratten im Vergleich zu den Männchen um 15 bis 20 Gramm höher.

Im Kontrollversuch erreichten die Weibchen eine Gewichtszu-

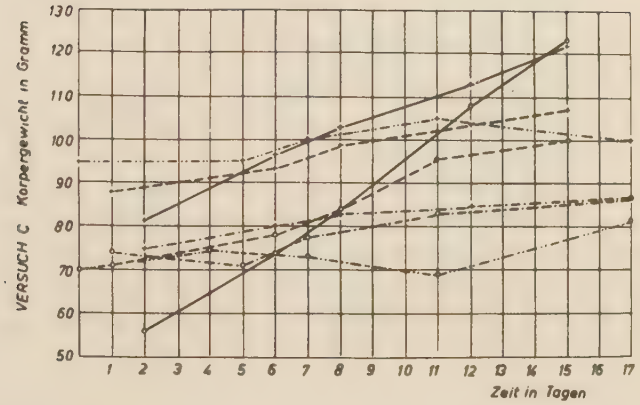

Abb. 14: Das Verhalten des Körpergewichtes von männlichen und weiblichen Weißen Ratten während eines längeren Aufenthaltes in unterschiedlichen Kohlendioxyd - Luft - Gemischen im Vergleich zu entsprechenden jugendlichen Kontrolltieren. Die eingezeichneten Werte repräsentieren den Durchschnitt von jeweils 6 Ratten aus den einzelnen Konzentrationsbereichen des Versuches C.

Kurvenerklärung:

+————————+	=	Kontrolltiere					Weibchen
o————————o	=	"					Männchen
+- - - - - - - -+	=	Ratten	in	10	Vol.%	CO_2	Weibchen
o- - - - - - - -o	=	"	"	10	"	"	Männchen
+-.-.-.-.-.-.-.-+	=	"	"	15	"	"	Weibchen
o-.-.-.-.-.-.-.-o	=	"	"	15	"	"	Männchen
+-..-..-..-..-..+	=	"	"	20	"	"	Weibchen
o-..-..-..-..-..o	=	"	"	20	"	"	Männchen

nahme von 81 g auf 122 g, das sind 50,6 %. Die Männchen erreichten ein Endgewicht von 123 g, was aber einem Zuwachs von 119,6 % entsprach, da das Anfangsgewicht nur 56 Gramm betrug.

Bei 10 Vol.% CO_2 betrug die Gewichtszunahme der Weibchen 21,6 %, von 88 auf 107 Gramm. Die der Männchen betrug 40,8 %, von 71 auf 100 Gramm.

Bei 15 Vol.% CO_2 betrug der Zuwachs bei den Weibchen 16 %, von 75 auf 87 Gramm. Bei den Männchen erhöhte sich das Gewicht von 74 auf 87 Gramm, das sind 17,6 %.

Bei 20 Vol.% CO_2 nahmen die Weibchen von 95 auf 100 Gramm zu, das entspricht 5,3 %. Dagegen nahmen die Männchen um 15,7 % zu, von 70 auf 81 Gramm.

Die Männchen erzielten somit eine größere prozentuale Gewichtszunahme. Dagegen zeigt das durchschnittliche Endgewicht der Weibchen aus den einzelnen CO_2 - Konzentrationsbereichen im Vergleich zu den Kontrolltieren eine geringere Differenz. Die Tabelle 3 soll dies noch einmal demonstrieren.

	Prozentuale Zunahme des Körpergewichtes		Differenz des Endgewichts zum Kontrollversuch in g	
	Männchen	Weibchen	Männchen	Weibchen
Kontrollversuch	+119,6	+ 50,6	-	-
10 Vol.% CO_2	+ 40,8	+ 21,6	- 23 g	- 15 g
15 Vol.% CO_2	+ 17,6	+ 16,0	- 36 g	- 35 g
20 Vol.% CO_2	+ 15,7	+ 5,3	- 42 g	- 27 g

Tab. 3 : Die Unterschiede in der Gewichtsentwicklung zwischen männlichen und weiblichen Ratten im Versuch C bei Kontrolltieren und solchen Tieren, die 14 Tage in Spezialkäfigen mit unterschiedlich hohen CO_2 - Konzentrationen gehalten wurden.

Die Kontrolltiere ohne $NaHCO_3$ im Versuch D vergrößerten ihr durchschnittliches Gewicht von 71 auf 124 Gramm, was einer prozentualen Zunahme von 74,7 % entspricht. Die Ratten mit $NaHCO_3$ im Trinkwasser kamen vom gleichen Anfangsgewicht auf ein Endgewicht von 122 Gramm, das sind 71,8 %. Damit sind praktisch für die Kontrolltiere keine Unterschiede aufgetreten.

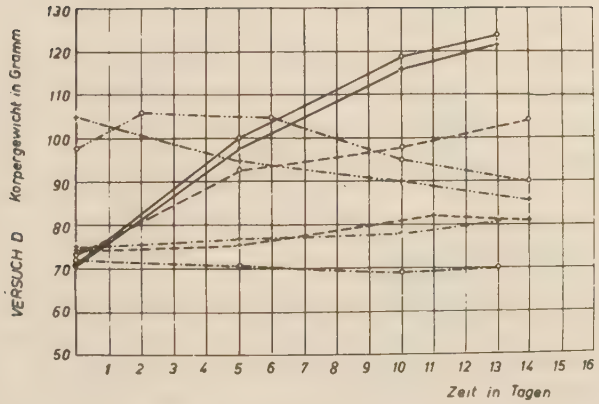

Abb. 15 : Das Verhalten des Körpergewichtes von jugendlichen männlichen Weißen Ratten während eines längeren Aufenthaltes in unterschiedlichen Kohlendioxyd - Luft - Gemischen im Vergleich zu Kontrolltieren aus dem gleichen Zuchtstamm. In den einzelnen Konzentrationsbereichen des Versuches D werden jeweils zwei Kollektive verglichen, von denen das eine statt Wasser eine 2 prozentige Natriumbicarbonatlösung zu saufen bekam. Bis auf den Konzentrationsbereich von 15 Vol.% CO_2, wo der aufgetretene Unterschied statistisch gesichert werden konnte, kamen keine wesentlichen Unterschiede zur Darstellung. Die eingezeichneten Werte repräsentieren den Durchschnitt von 6 Ratten.

Kurvenerklärung:

o——————o	=	Kontrolltiere			ohne	$NaHCO_3$ im Trinkwasser
+——————+	=	"			mit	" "
o- - - - - - - -o	=	Ratten in	10	Vol.% CO_2	ohne	" "
+- - - - - - - -+	=	" "	10	"	mit	" "
o-.-.-.-.-.-.-.-o	=	" "	15	"	ohne	" "
+-.-.-.-.-.-.-.-+	=	" "	15	"	mit	" "
o-..-..-..-..-..o	=	" "	20	"	ohne	" "
+-..-..-..-..-..+	=	" "	20	"	mit	" "

Die Gewichtszunahme bei den Ratten unter 10 Vol.% CO_2 ohne $NaHCO_3$ betrug 31 Gramm in 14 Tagen, von 73 auf 104 Gramm. Das sind 42,5 Prozent. Da es sich bei dem Versuch D um männliche Ratten handelte, entspricht der prozentuale Zuwachs den bisherigen Feststellungen. Die Vergleichsratten mit $NaHCO_3$ konnten dagegen ihr Gewicht nur von 74 auf 81 Gramm steigern, das sind 9,5 %

Bei 15 Vol.% CO_2 konnten die Tiere ohne $NaHCO_3$ ihr Körpergewicht nicht vergrößern. Allerdings sank es von 72 auf 70 Gramm auch nicht wesentlich ab. Das ist ein prozentualer Gewichtsabfall von 2,8 %. Die Ratten mit $NaHCO_3$ aus der 15 Vol.% CO_2 - Konzentration konnten einen Gewichtszuwachs von 75 auf 81 Gramm erzielen, das sind 8 %. Der Unterschied zu den Vergleichsratten ohne $NaHCO_3$ aus diesem Konzentrationsbereich beträgt damit fast 11 % und konnte statistisch gesichert werden ($p < 0,01$).

Bei den Ratten unter 20 Vol.% CO_2 ohne $NaHCO_3$ kam es zu einem Gewichtsabfall von 8 Gramm, von 98 auf 90 g, das sind 8,2 %. Aber nur drei Ratten überlebten. Bei den Vergleichsratten mit $NaHCO_3$ überlebten nur zwei Ratten. Bei ihnen betrug der Gewichtsabfall 18,1 %, von 105 auf 86 Gramm.

Die Verhältnisse im Versuch D sind in Abb. 15 dargestellt.

Im Anhang können den Wachstums - Tabellen die Gewichtsentwicklungen jeder einzelnen Ratte aus allen vier Versuchsgruppen entnommen werden.

Die Tabelle 4 zeigt die prozentualen Beziehungen zwischen dem Anfangsgewicht und dem Endgewicht in den einzelnen Versuchsgruppen. Bei den höheren CO_2 - Konzentrationen wird der entwicklungshemmende Effekt der Kohlensäure durch den geringen prozentualen positiven Zuwachs, bzw. durch einen Gewichtsabfall unter das Ausgangsgewicht, was als negative Prozentzahl in der Tabelle erscheint, deutlich.

Prozentualer Zuwachs vom Anfangsgewicht zum Endgewicht								
	K.-Vers.	2,5-	5-	8-	10-	12-	15-	20 Vol.% CO_2
Vers. A	+ 13,4	+35,3	+30,8	+2,6				
Vers. B	+ 80,5				+35,2	+34,1		-12,9
Vers. C - W	+ 50,6				+21,6		+16,0	+ 5,3
Vers. C - M	+ 119,6				+40,8		+17,6	+15,7
Vers. D ohne	+ 74,7				+42,5		- 2,8	- 8,2
Vers. D mit	+ 71,8				+ 9,5		+ 8,0	-18,1

Tab. 4 : Die durchschnittliche prozentuale Gewichtszunahme der jugendlichen Weißen Ratte innerhalb von 14 Tagen. Dabei werden Kontrolltiere mit Ratten verglichen, die während dieser Zeit in Spezialkäfigen mit einem verschieden hohen CO_2 - Partialdruck leben mußten. Das + Zeichen bedeutet den in dieser Zeit erzielten prozentualen Gewichtszuwachs, das - Zeichen die prozentuale Abnahme vom Anfangsgewicht.

Die Abb. 16 gibt noch einmal einen zusammenfassenden graphischen Überblick von den Endgewichten in den verschiedenen CO_2 - Konzentrationsbereichen der Versuche B, C und D. Bei der Betrachtung der Abbildung fällt auf, daß von den 5 Kurven nur 2 einen kontinuierlichen, abfallenden Verlauf vom Kontrollversuch bis zu den Konzentrationen von 20 Vol.% CO_2 zeigen. Die anderen 3 Kurven haben bei 15 Vol.% CO_2 ihren Tiefpunkt. Sie steigen dann bis zu 20 Vol.% CO_2 wieder an, so daß bei 15 Vol.% CO_2 ein deutlicher Knick im Kurvenverlauf entsteht.

Auch die Abb. 17, die die mathematische Zusammenfassung der Versuche C und D repräsentiert, zeigt, daß das durchschnittliche Körpergewicht bei 20 Vol.% gegenüber dem Durchschnittsgewicht bei 15 Vol.% CO_2 wieder angestiegen ist. Es liegt allerdings deutlich unter dem Körpergewicht von 10 Vol.% CO_2.

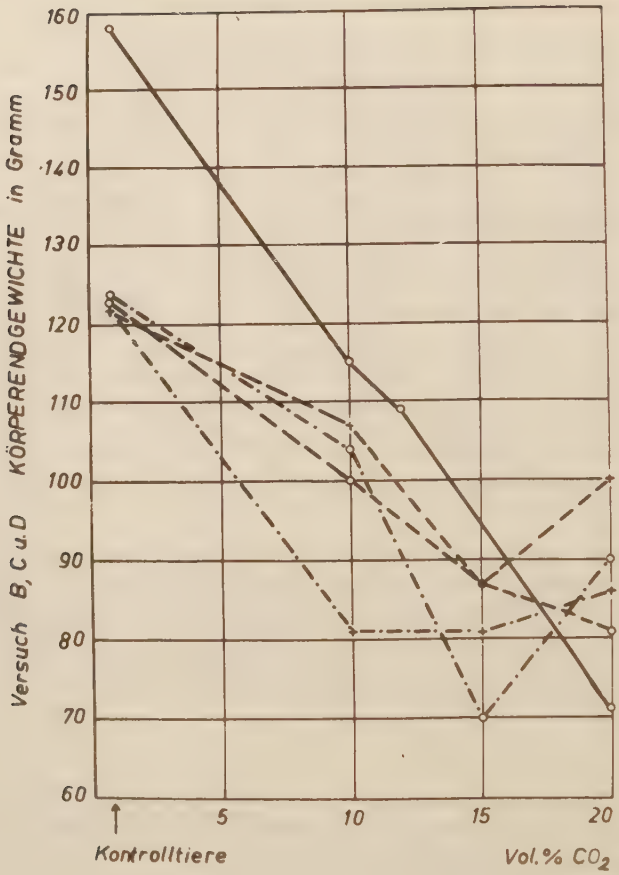

Abb. 16 : Die Abbildung zeigt eine vergleichende Darstellung der Körperendgewichte von jugendlichen Weißen Ratten, die 14 Tage in unterschiedlichen Kohlendioxyd - Luft - Gemischen lebten, aus verschiedenen Versuchsgruppen. Das Ausgangsgewicht lag wie bei den Kontrolltieren zwischen 60 und 80 Gramm. Der Kurvenanstieg von 15 - zu 20 Vol.% CO_2 in 3 Fällen wird im Text erklärt.

Kurvenerklärung: o——————o = Versuch B
+- - - - - - - + = " C Weibchen
o- - - - - - - o = " C Männchen
o-.-.-.-.-.-.-.o = " D ohne $NaHCO_3$
+-.-.-.-.-.-.-.+ = " D mit $NaHCO_3$

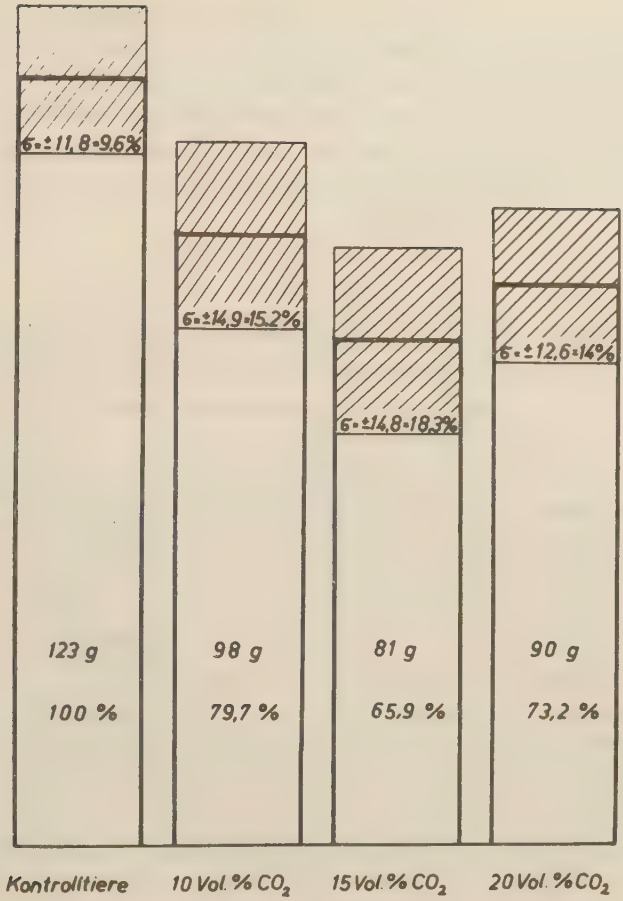

Abb. 17 : Darstellung des unterschiedlichen Verhaltens des Körpergewichtes von jugendlichen Weißen Ratten während eines 14 - tägigen Aufenthaltes in unterschiedlichen Kohlendioxyd - Luft - Gemischen im Vergleich zu Kontrolltieren. Alle Versuchsgruppen hatten annähernd das gleiche Ausgangsgewicht. Die eingezeichneten Durchschnittswerte resultieren aus der Zusammenfassung der Versuche C und D. Die 1 Sigma - Werte sind absolut und prozentual angegeben. Die dargestellten Unterschiede sind zum größten Teil hoch signifikant ($p < 0{,}001$). Weitere Einzelheiten sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

In Verbindung mit der Tab. 5 gibt die Abb. 17 eine zusammenfassende Übersicht von dem Verhalten des Körpergewichtes der jugendlichen Ratte bei Kohlensäurebelastung. Wie die Tab. 5 zeigt sind die dargestellten Unterschiede zu den Kontrolltieren hoch gesichert. Auch die Unterschiede zwischen den einzelnen CO_2 - Konzentrationsbereichen konnten sehr gut bis ausreichend gesichert werden.

Signifikanzberechnung für das Körpergewicht				
	Unterschied	S_{Diff}	t	Statistische Beurteilung
Kontrolltiere - 10 Vol.% CO_2	25 g	3,88	6,443	$p < 0,001$
Kontrolltiere - 15 Vol.% CO_2	42 g	3,91	10,741	$p < 0,001$
Kontrolltiere - 20 Vol.% CO_2	33 g	3,90	8,462	$p < 0,001$
10 Vol.% CO_2 - 15 Vol.% CO_2	17 g	4,33	3,926	$p < 0,001$
10 Vol.% CO_2 - 20 Vol.% CO_2	8 g	4,31	1,856	$p < 0,08$
15 Vol.% CO_2 - 20 Vol.% CO_2	9 g	4,34	2,073	$p < 0,05$

Tab. 5 : Ergebnis der statistischen Beurteilung der in Abb. 17 dargestellten Unterschiede in der Entwicklung des Körpergewichtes.

2. Das Verhalten des Herzgewichtes

Das Organgewicht wurde einheitlich auf 100 g Körpergewicht umgerechnet. Einen Überblick über die Relationen im Verhalten des Herzgewichtes in den einzelnen Versuchsgruppen gibt die Abbildung 18.

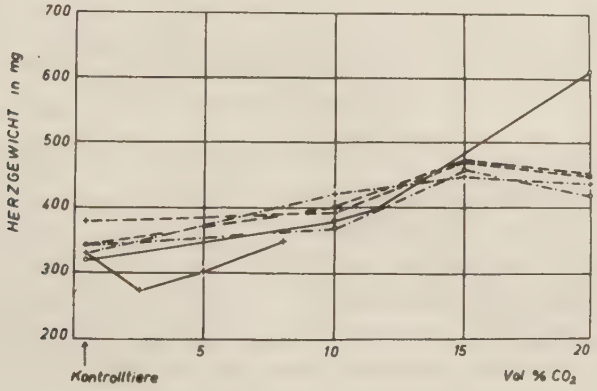

Abb. 18 : Die durchschnittlichen Herzgewichte von jugendlichen Weißen Ratten aus verschiedenen Versuchsgruppen, die 14 Tage in unterschiedlich hohen Kohlendioxyd - Luft - Gemischen gelebt haben im Vergleich zu Kontrolltieren. Die dargestellten Werte beziehen sich alle auf das auf 100 g Körpergewicht umgerechnete Organgewicht. Bei 15 Vol.% CO_2 erreichen die Kurven in der Mehrzahl ihr Maximum. Einzelheiten werden im Text ausführlich beschrieben und diskutiert.

Kurvenerklärung:
+——————+ = Versuch A
o——————o = " B
+- - - - - - - - + = " C Weibchen
o- - - - - - - - o = " C Männchen
o-.-.-.-.-.-.-.-.o = " D ohne $NaHCO_3$
+-.-.-.-.-.-.-.-.+ = " D mit $NaHCO_3$

Im Versuch A kam es primär zu einer Herzverkleinerung. Mit 272 mg liegt das Herzgewicht bei 2,5 Vol.% CO_2 im Vergleich zu den Kontrolltieren, wo 331 mg errechnet wurden, um 17,8 % tiefer. Bei 5 Vol.% CO_2 ist es auf 304 mg angestiegen, liegt aber immer noch 8,8 % unter dem Gewicht der Kontrolltiere. Der Anstieg hält aber weiter an und liegt mit 348 mg bei 8 Vol. % CO_2 schon 5,1 % über dem Organgewicht der Kontrolltiere.

Wie auch die Auswertung der anderen Organgewichte noch zeigen wird, muß man bei niederen CO_2 - Konzentrationen zwischen 1 und 5 Vol.% CO_2 mit besonderen Regulationen rechnen, die im einzelnen noch nicht genügend bekannt sind.

Zu einem kontinuierlichen Anstieg kommt es mit steigenden CO_2 - Konzentrationen im Versuch B. Von 323 mg im Kontrollversuch, über 377 mg bei 10 Vol.% CO_2, 395 mg bei 12 Vol.% CO_2, bis zu einem Herzgewicht von 611 mg bei 20 Vol.% CO_2. Mit steigenden CO_2 - Konzentrationen kam es also zu einer regelmäßigen Zunahme des relativen Herzgewichtes. Der fortlaufende prozentuale Zuwachs gegenüber dem Gewicht der Kontrolltiere beträgt 16,7 %, 22,3 % und 89,2 %.

Im Versuch C steigt das Herzgewicht bei den Weibchen von 379 mg auf 394 mg bei 10 Vol.% CO_2, das ist eine Steigerung von 4 %. Bei 15 Vol.% CO_2 sind es 467 mg, 23,2 % mehr als bei den Kontrolltieren. Dann kommt es zu einem geringen Abfall zu 453 mg bei 20 Vol.% CO_2, womit es aber immer noch 19,5 % über dem Kontrollversuch liegt.

Zu einem entsprechenden Verhalten kommt es bei den Männchen. Das Herzgewicht der Kontrolltiere beträgt bei ihnen aber nur 344 mg. Es liegt damit im Bereich aller anderen durchschnittlichen Werte der Versuche, die mit männlichen Ratten gemacht wurden. Ermittelt man von diesen Durchschnittswerten der männlichen Herzgewichte aus den einzelnen Versuchsgruppen noch einmal den Mittelwert, dann erhält man ein durchschnittliches Herzgewicht für die männlichen Kontrolltiere von 334 mg. Es liegt somit 13,5 % unter dem Herzgewicht der weiblichen Ratten.

Untersuchungen, ob dies generell für alle weiblichen Ratten zutrifft, sind uns aus der Literatur nicht bekannt.

Bei 10 Vol.% CO_2 war das Herzgewicht der Männchen um 16 % angestiegen, auf 399 mg. Bei 15 Vol.% CO_2 wurde mit 467 mg das höchste Organgewicht erreicht, das ist eine Steigerung um 35,8 %. Dann kam es wieder zu einem geringen Abfall bei 20 Vol.% CO_2 zu 453 mg. Damit liegt dieser Wert aber noch 31,7 % über dem Herzgewicht der Kontrolltiere.

Absolut waren die erreichten Herzgewichte in den verschiedenen CO_2 - Konzentrationsbereichen zwischen Männchen und Weibchen gleich. Bei 15 - und 20 Vol.% CO_2 wurden sogar die gleichen Durchschnittswerte gefunden !

Prozentual war der Anstieg bei den Männchen aber bedeutend höher als bei den Weibchen. Der durchschnittliche prozentuale Mehranstieg bei den Männchen betrug etwa 12 %. Im Einzelnen ergab sich bei den steigenden CO_2 - Konzentrationen für die Männchen folgendes prozentuales Plus in der Größenzunahme des Herzgewichtes: 12 % bei 10 -, 12,6 % bei 15 - und 12,2 % bei 20 Vol.% CO_2.

Zu einem analogen Verhalten des Herzgewichtes kam es im Versuch D.

Bei den Ratten ohne $NaHCO_3$ steigt das Herzgewicht von 343 mg auf 372 mg bei 10 Vol.% CO_2 an, das sind 8,4 %. Bei 15 Vol.% CO_2 liegt es mit 459 mg 33,8 % über dem Organgewicht der Kontrolltiere. Dann sinkt es bei 20 Vol.% CO_2 zu 419 mg ab und liegt damit nur noch 22,2 % höher.

Bei den Ratten mit $NaHCO_3$ fanden wir mit steigenden CO_2 - Konzentrationen folgende durchschnittliche Herzgewichte: 328 mg, 420 mg, 447 mg und 437 mg. Das höchste Gewicht wurde auch hier bei 15 Vol.% CO_2 registriert. Dann kam es wieder zu einem geringen Abfall bei 20 Vol.% CO_2. Der prozentuale Unterschied zu dem Herzgewicht der Kontrolltiere betrug bei 10 Vol.% CO_2 28 %, bei 15 Vol.% CO_2 36,3 % und bei 20 Vol.% CO_2 33,2 %.

Der prozentuale Zuwachs ist also größer als bei der Vergleichsgruppe ohne $NaHCO_3$. Allerdings muß man in Rechnung stellen, daß das Herzgewicht der Kontrolltiere mit $NaHCO_3$ etwas niedriger ist. Nimmt man das Herzgewicht der Kontrolltiere ohne $NaHCO_3$ als Bezugsbasis, dann ergeben sich folgende prozentuale Relationen: 22,4 %, 30,3 % und 27,4 %. Diese Zahlen lassen sich objektiv mit den gefundenen Werten bei den Ratten ohne $NaHCO_3$ vergleichen. Dieser Vergleich ergibt, daß ein prozentualer Mehranstieg bei den Ratten mit $NaHCO_3$ bei 10 Vol.% CO_2 mit 8,4 % und bei 20 Vol.% CO_2 mit 5,2 % vorliegt. Bei 15 Vol.% CO_2 liegt der Wert 3,5 % unter dem durchschnittlichen Herzgewicht der Ratten ohne $NaHCO_3$ aus dieser Konzentration.

Einen Überblick über die Ergebnisse gibt noch einmal die Gegenüberstellung des prozentualen Herzgewichtszuwachses in Tab. 6. Beim Versuch A wurde die Konzentration von 8 Vol.% CO_2 unter 10 % geschrieben, beim Versuch B die von 12 % unter 15 Vol.% CO_2. Der Wert von 20 Vol.% CO_2 aus dem Versuch B wurde nicht berücksichtigt, da er sich nur auf 2 Ratten beziehen konnte und mit 611 mg weit an der oberen Grenze aller anderen Werte aus diesem Konzentrationsbereich liegt.

Zusammenfassend kann man also feststellen, daß das größte Herzgewicht bei einer 15 % igen CO_2 - Konzentration erreicht wird. Sehr deutlich liegt auch schon das Herzgewicht bei 10 Vol.% CO_2 über dem Herzgewicht der Kontrolltiere. Bei 20 Vol.% CO_2 kommt es zu einem Abfall. Trotzdem liegt hier das Gewicht noch bedeutend über dem Organgewicht der Ratten aus 10 Vol.% CO_2. Diese Endrelationen werden im Versuch C und D, also in vier verschiedenen Versuchsgruppen, nicht durchbrochen.

Die aus der Zusammenfassung der Versuche C und D berechneten Durchschnittswerte für das Herzgewicht zeigt die Abb. 19. Wie aus der Tab. 7 zu entnehmen ist, ließen sich die Unterschiede im Herzgewicht statistisch, bis auf den Unterschied zwischen 15 - und 20 Vol.% CO_2, hoch sichern ($p < 0{,}001$). Dieses Ergebnis verdient deshalb besondere Beachtung.

Prozentualer Herzgewichtszuwachs			
Versuchsgruppe	10 Vol.% CO_2	15 Vol.% CO_2	20 Vol.% CO_2
Versuch A	+ 5,1	-	-
Versuch B	+ 16,7	+ 22,3	+ 89,2 x
Versuch C Weibchen	+ 4,0	+ 23,2	+ 19,5
Versuch C Männchen	+ 16,0	+ 35,8	+ 31,7
Versuch D ohne $NaHCO_3$	+ 8,4	+ 33,8	+ 22,2
Versuch D mit $NaHCO_3$	+ 28,0	+ 36,3	+ 33,2
Summe :	+ 78,2	+151,4	+106,6
Durchschnitt :	+ 13,0	+ 30,3	+ 26,7

Tab. 6 : Der prozentuale Zuwachs des Herzgewichtes in den einzelnen Versuchsgruppen und den verschiedenen CO_2 - Konzentrationsbereichen. Das Herzgewicht der jeweiligen Kontrolltiere war Bezugsbasis. x = dieser Wert wurde für die Durchschnittsberechnung nicht berücksichtigt (Begründung im Text).

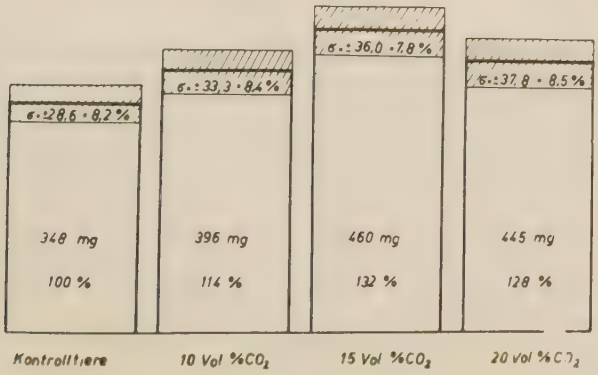

Abb. 19 : Text auf Seite 85

Abb. 19 : Das unterschiedliche Verhalten des Herzgewichtes von jugendlichen Weißen Ratten nach einem 14 tägigen Aufenthalt in unterschiedlich hohen Kohlendioxyd - Luft - Gemischen im Vergleich zu Kontrolltieren. Die eingezeichneten Durchschnittswerte resultieren aus der Zusammenfassung der Versuche C und D. Sie wurden auf 100 g Körpergewicht umgerechnet. Die ± 1 Sigma - Werte sind absolut und prozentual angegeben. Bis auf den Unterschied zwischen 15 - und 20 Vol.% CO_2, sind alle dargestellten Unterschiede statistisch hoch gesichert ($p < 0,001$). Einzelheiten sind der Tab. 7 zu entnehmen. Die maximale prozentuale Zunahme wurde bei 15 Vol.% CO_2 erreicht.

Signifikanzberechnung für das Herzgewicht				
Vergleich	Unterschied	S_{Diff}	t	Statistische Beurteilung
Kontrolltiere - 10 Vol.% CO_2	48 mg	8,96	5,357	$p < 0,001$
Kontrolltiere - 15 Vol.% CO_2	112 mg	9,51	11,777	$p < 0,001$
Kontrolltiere - 20 Vol.% CO_2	97 mg	10,9	8,899	$p < 0,001$
10 Vol.% CO_2 - 15 Vol.% CO_2	64 mg	10,1	6,336	$p < 0,001$
10 Vol.% CO_2 - 20 Vol.% CO_2	49 mg	11,4	4,298	$p < 0,001$
15 Vol.% CO_2 - 20 Vol.% CO_2	15 mg	11,9	1,260	$p < 0,25$

Tab. 7 : Ergebnis der statistischen Beurteilung der in Abb. 19 dargestellten Unterschiede im Verhalten des Herzgewichtes.

3. Das Verhalten des Lungengewichtes

In der einschlägigen Literatur (SCHÄFER und Mitarb., 309; ZINCK, 367) findet man vielfach Hinweise, daß die Lungen nach einer Kohlendioxydatmung stark vergrößert sind.

Die Abb. 20 zeigt das Verhalten des Lungengewichtes unserer Tiere in den einzelnen Versuchsgruppen. Die Kurven wurden aus dem durchschnittlichen relativen Lungengewicht (bezogen auf 100 g Körpergewicht) gezeichnet.

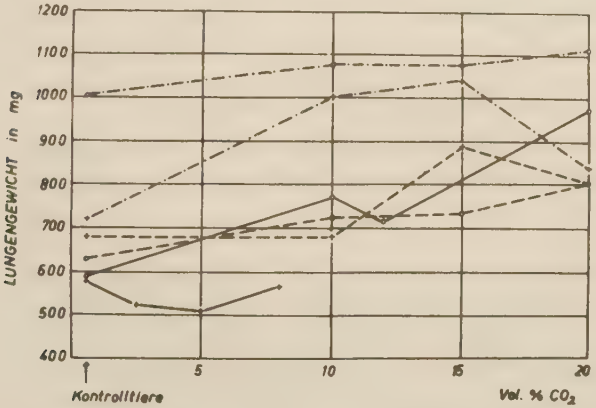

Abb. 20 : Das durchschnittliche Verhalten des Lungengewichtes von jugendlichen Weißen Ratten aus verschiedenen Versuchsgruppen nach einem 14 tägigen Aufenthalt in unterschiedlich hohen Kohlendioxyd - Luft - Gemischen im Vergleich zu Kontrolltieren. Die dargestellten Werte beziehen sich alle auf das auf 100 g Körpergewicht umgerechnete Organgewicht. Die einzelnen Kurvenverläufe werden im Text beschrieben und diskutiert.

Kurvenerklärung:
+——————+ = Versuch A
o——————o = " B
+- - - - - - - - -+ = " C Weibchen
o- - - - - - - - -o = " C Männchen
o-.-.-.-.-.-.-.-.-o = " D ohne $NaHCO_3$
+-.-.-.-.-.-.-.-.-+ = " D mit $NaHCO_3$

Im Versuch A kommt es zunächst zu einem Absinken des Lungengewichtes von 577 mg über 515 mg bis zu 507 mg bei 5 Vol.% CO_2. Danach steigt die Kurve wieder an und erreicht bei 8 Vol.% CO_2 einen Wert von 563 mg, womit das Lungengewicht aber immer noch unter dem relativen Organgewicht der Kontrolltiere liegt. Eine Betrachtung der Orginalorgangewichte spiegelt dieses Verhalten nicht wieder. Die durchschnittlichen Orginalgewichte verhalten sich mit steigenden Kohlendioxydkonzentrationen wie folgt: 871 mg, 934 mg, 1050 mg und 888 mg. Danach haben alle CO_2 - Ratten ein durchschnittlich höheres absolutes Lungengewicht als die Kontrolltiere.

Im Versuch B kommt es zu einem Anstieg von 591 mg im Kontrollversuch auf 767 mg bei 10 Vol.% CO_2. Bei 12 Vol.% CO_2 ist das Gewicht wieder auf 713 mg abgesunken. Der Abfall ist aber nicht so hoch, daß er erheblich aus dem Streuungsbereich der Kurve herausfällt. Bei 20 Vol.% CO_2 wird mit 967 mg das höchste Organgewicht erzielt. Das bedeutet eine prozentuale Steigerung von 63,6 %.

Bei den Weibchen im Versuch C steigt das Gewicht von 678 mg im Kontrollversuch auf 681 mg bei 10 Vol.% CO_2 kaum an. Bei 15 Vol.% CO_2 erreicht die Kurve mit 889 mg ihren Gipfelpunkt. Das entspricht einer Steigerung von 31,1 %. Bei 20 Vol.% CO_2 wird nur ein Lungengewicht von 804 mg erreicht.

Das Lungengewicht der männlichen Kontrolltiere beträgt nur durchschnittlich 630 mg. Damit liegt es 7,6 % unter dem Lungengewicht der Weibchen. Es liegen also ähnliche Verhältnisse wie beim Herzgewicht vor. Mit steigenden Kohlendioxydkonzentrationen kommt es zu einem kontinuierlichen Anstieg über 724 mg, 729 mg zu 801 mg. Im Gegensatz zu den Weibchen wurde somit ein maximaler Anstieg erst bei 20 Vol.% CO_2 erzielt. Er beträgt 27,1 % und liegt damit 4 % unter dem maximalen Anstieg der Weibchen.

Bei den Ratten im Versuch D ohne $NaHCO_3$ kommt es zu einem entsprechenden kontinuierlichen Anstieg. Die absoluten Werte liegen nur bedeutend höher als bei den Ratten aus den anderen Versuchskollektiven. Es kommt zu einem Anstieg von 1007 mg über 1075 mg und wiederum 1075 mg bis zu 1120 mg bei 20 Vol.% CO_2. Damit wird in diesem Versuch mit nur einem maximalen Gewichtsanstieg von 11,2 % die bisher geringste Zunahme festgestellt.

Bei den Ratten mit $NaHCO_3$ ist das Lungengewicht der Kontrolltiere mit 722 mg bedeutend niedriger. Es kommt dann zu einem Anstieg bei 10 Vol.% CO_2 auf 1001 mg und bei 15 Vol.% CO_2 auf 1039 mg. Dies ist der höchste Wert, er liegt 43,9 % über dem Lungengewicht der Kontrolltiere. Dann erfolgt ein ziemlich steiler Abfall auf 839 mg bei 20 Vol.% CO_2. Dieses Lungengewicht liegt somit nur noch 11,6 % über dem der Kontrollratten.

Zusammenfassend können wir feststellen, daß der größte Organgewichtszuwachs zweimal bei 15 Vol.% CO_2 und dreimal bei 20 Vol.% CO_2 erreicht wurde. Als Durchschnittswert ergibt sich für die Gewichts- und damit Größenzunahme der Lungen, wobei für die Größenzunahme die in der Diskussion gemachte Einschränkung zu berücksichtigen ist, ein maximaler Zuwachs von 35,4 %. Dieser Wert wurde als Durchschnittswert aus dem höchsten prozentualen Lungengewichtsanstieg unter Zusammenfassung der Maximalwerte bei 15 - und 20 Vol.% CO_2 berechnet.

Die Zusammenfassung der Versuche C und D, ohne Berücksichtigung der in ihnen enthaltenen Teilfragestellungen, zeigt mit 23 % den größten prozentualen Lungengewichtszuwachs bei den Ratten aus 15 Vol.% CO_2. Dies veranschaulicht die Abb. 21.

Die große Streuung der Einzelwerte um die Mittelwerte beim Lungengewicht bringt es mit sich, daß bei der Signifikanzberechnung die gefundenen Unterschiede z.T. nicht gesichert werden konnten. Einzelheiten sind der Tab. 8 zu entnehmen. Lediglich der Unterschied zwischen den Kontrolltieren und den Ratten aus 15 Vol.% CO_2 konnte gut gesichert werden ($p < 0,01$).

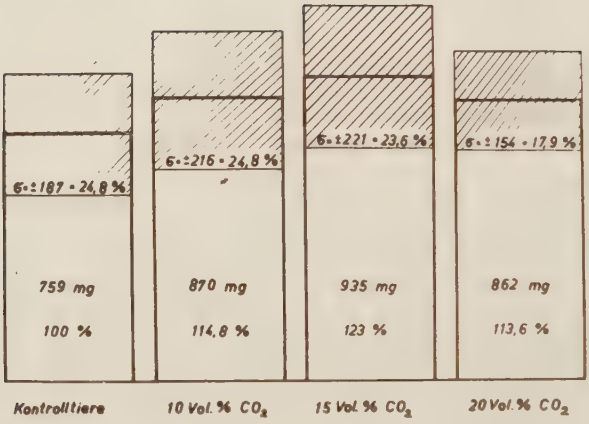

Abb. 21 : Das unterschiedliche Verhalten des Lungengewichtes von jugendlichen Weißen Ratten nach einem 14 tägigen Aufenthalt in unterschiedlichen Kohlendioxyd - Luft - Gemischen im Vergleich zu Kontrolltieren. Die eingezeichneten Durchschnittswerte resultieren aus der Zusammenfassung der Versuche C und D. Sie wurden einheitlich auf 100 g Körpergewicht umgerechnet. Die $\pm$ 1 Sigma - Werte sind absolut und prozentual angegeben. Die dargestellten Unterschiede sind zum größten Teil statistisch nicht ausreichend gesichert. Einzelheiten sind der Tab. 8 zu entnehmen. Die maximale prozentuale Zunahme wurde bei 15 Vol.% CO_2 erreicht. Sie ist im Vergleich zu den Kontrolltieren gut gesichert ($p < 0,01$).

Signifikanzberechnung für das Lungengewicht				
Vergleich	Unterschied	S_{Diff}	t	Statistische Beurteilung
Kontrolltiere - 10 Vol.% CO_2	111 mg	58,3	1,903	$p < 0,07$
Kontrolltiere - 15 Vol.% CO_2	176 mg	59,8	2,943	$p < 0,01$
Kontrolltiere - 20 Vol.% CO_2	103 mg	53,4	1,928	$p < 0,07$
10 Vol.% CO_2 - 15 Vol.% CO_2	65 mg	63,7	1,020	$p < 0,35$
10 Vol.% CO_2 - 20 Vol.% CO_2	8 mg	-	-	-
15 Vol.% CO_2 - 20 Vol.% CO_2	73 mg	59,3	1,218	$p < 0,25$

Tab. 8 : Ergebnis der statistischen Beurteilung der in Abb. 21 dargestellten Unterschiede im Verhalten des Lungengewichtes.

4. Das Verhalten des Lebergewichtes

Es wurde auch hier das durchschnittliche Organgewicht aus den auf ein einheitliches Körpergewicht von 100 g umgerechneten Einzelorgangewichten berechnet. Die Durchschnittswerte für die einzelnen Versuchsgruppen sind in Abb. 22 graphisch dargestellt.

Im Versuch A kommt es sofort zu einem Anstieg von 3,922 g auf 4,530 g bei 2,5 Vol.% CO_2. Dann sinkt es bei 5 Vol.% CO_2 mit 3,859 g wieder unter das Niveau der Kontrolltiere. Bei 8 Vol.% CO_2 ist es auf 3,976 g angestiegen.

Im Versuch B kommt es primär zu einem Abfall von 5,426 g zu 4,732 g bei 10 Vol.% CO_2. Danach kommt es aber zu einem gleichmäßigen Anstieg. Bei 12 Vol.% CO_2 liegt es mit 5,758 g

schon deutlich über dem durchschnittlichen Lebergewicht der Kontrolltiere. Bei 20 Vol.% CO_2 erreicht es mit 7,091 g den höchsten Wert. Das bedeutet einen maximalen Anstieg von 30,7 %.

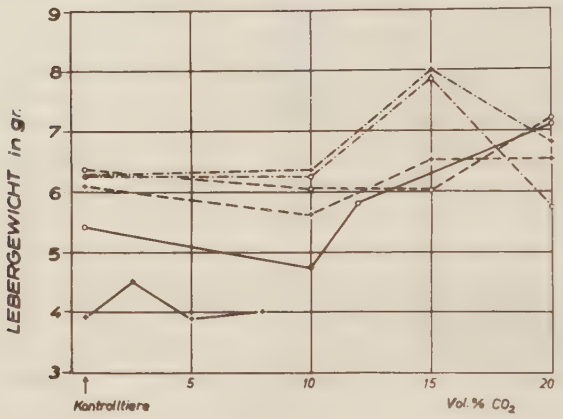

Abb. 22 : Das durchschnittliche Verhalten des Lebergewichtes von jugendlichen Weißen Ratten aus verschiedenen Versuchsgruppen nach einem 14 tägigen Aufenthalt in unterschiedlich hohen Kohlendioxyd - Luft - Gemischen im Vergleich zu Kontrolltieren. Die dargestellten Werte beziehen sich alle auf das auf 100 g Körpergewicht umgerechnete Organgewicht. Die Kurven erreichen ihren Gipfelpunkt bei den Konzentrationen von 15 - und 20 Vol.% CO_2. Einzelheiten werden im Text beschrieben und diskutiert.

Kurvenerklärung:

+——————+	=	Versuch	A
o——————o	=	"	B
+- - - - - - - - - +	=	"	C Weibchen
o- - - - - - - - - o	=	"	C Männchen
o-.-.-.-.-.-.-.-.-.o	=	"	D ohne $NaHCO_3$
+-.-.-.-.-.-.-.-.-.+	=	"	D mit $NaHCO_3$

Im Versuch C kommt es bei den Weibchen ebenfalls zu einem Abfall von 6,146 g im Kontrollversuch zu 5,614 g bei 10 Vol.% CO_2. Mit 6,519 g wird bei 15 Vol.% CO_2 das höchste Organgewicht gefunden. Das ist ein prozentualer Anstieg von 6,1 %. Der Abfall zu 20 Vol.% CO_2 ist aber nur gering, das Gewicht beträgt 6,485 g.

Im Gegensatz zum Herz- und Lungengewicht liegt das Lebergewicht bei den männlichen Kontrolltieren mit 6,363 g um 217 mg höher als bei den weiblichen Tieren. Zunächst kommt es bei den Männchen zu einem Abfall des Gewichtes. Bei 10 Vol.% CO_2 beträgt es 6,025 g. Gegenüber den anderen Versuchen hält dieser Abfall auch noch bei 15 Vol.% CO_2 an. Mit 18 mg zu 6,007 g ist er aber nur gering. Danach kommt es zu einem Anstieg auf 7,196 g bei 20 Vol.% CO_2, was einem maximalen Zuwachs von 12,6 % entspricht.

Im Versuch D ohne $NaHCO_3$ kommt es gleich zu einem geringen Anstieg, von 6,274 g auf 6,327 g bei 10 Vol.% CO_2. Mit 7,851 g wird das größte Lebergewicht wieder bei einer 15 %igen CO_2 - Konzentration gefunden. Es liegt damit 25,1 % über dem Gewicht der Kontrolltiere. Der Abfall bei 20 Vol.% CO_2 zu 5,734 g ist ganz erheblich. Von allen Versuchen ist es der einzige Wert bei 20 Vol.% CO_2, der damit wieder unter das Gewicht der Kontrollratten fällt.

Bei den Ratten mit $NaHCO_3$ wurde kein Einfluss auf das Lebergewicht durch die zusätzliche Bicarbonatgabe festgestellt. Das Gewicht der Kontrolltiere mit 6,292 g entspricht jedenfalls dem Lebergewicht der Kontrolltiere ohne $NaHCO_3$. Es kommt dann zu einem leichten Anstieg auf 6,408 g bei 10 Vol.% CO_2. Der Gipfelpunkt wird bei 15 Vol.% CO_2 erreicht, das ist eine Steigerung von 26,9 %. Dann kommt es wieder zu einem Abfall. Mit 6,777 g liegt das Gewicht der 20 Vol.% CO_2 Ratten aber noch über dem Lebergewicht der Kontroll- und 10 Vol.% CO_2 - Tiere.

Zusammenfassend können wir feststellen:
Bei 3 Kollektiven liegt das Lebergewicht bei 10 Vol.% CO_2

noch unter dem Organgewicht der Kontrolltiere. Nur im Versuch D kommt es bei den beiden Vergleichsgruppen schon zu einem ganz geringen Anstieg bei 10 Vol.% CO_2. Das Lebergewicht bei 20 Vol.% CO_2 liegt bei 4 Kollektiven über dem Gewicht der Kontroll- und 10 Vol.% CO_2 - Ratten. Nur in einem Fall (Versuch D ohne $NaHCO_3$) war der Abfall so groß, daß er das Organgewicht dieser Gruppen unterschritt. Die größten Organgewichtszunahmen wurden bei den Konzentrationen von 15- und 20 Vol.% CO_2 erreicht. Drei Gipfelpunkte werden bei einer Konzentration von 15 Vol.% CO_2 erreicht, zwei Maximalwerte bei 20 Vol.% CO_2. Die durchschnittliche maximale Zunahme des relativen Lebergewichtes, aus allen Maximalwerten ohne Berücksichtigung der CO_2 - Konzentrationsgruppe berechnet, beträgt 20,3 %.

Die Durchschnittswerte aus den Versuchen C und D (siehe Abb. 23) zeigen einen maximalen relativen Gewichtsanstieg von 13,6 % bei 15 Vol.% CO_2. Bei 20 Vol.% CO_2 liegt das Lebergewicht nur 6 % über dem der Kontrolltiere. Bei 10 Vol.% CO_2 wird das Gewicht der Kontrolltiere um 2,7 % unterschritten.

Eine gute statistische Sicherung der gefundenen Unterschiede war nach diesem Ergebnis schon von vornherein nicht sehr wahrscheinlich. Immerhin ließ sich der Unterschied zwischen den Kontrolltieren und den Ratten aus 15 Vol.% CO_2, sowie der Unterschied zwischen 10- und 15 Vol.% CO_2, sichern ($p < 0{,}01$). Weitere Einzelheiten bezüglich der Signifikanzberechnung beim Lebergewicht sind der Tab. 9 zu entnehmen.

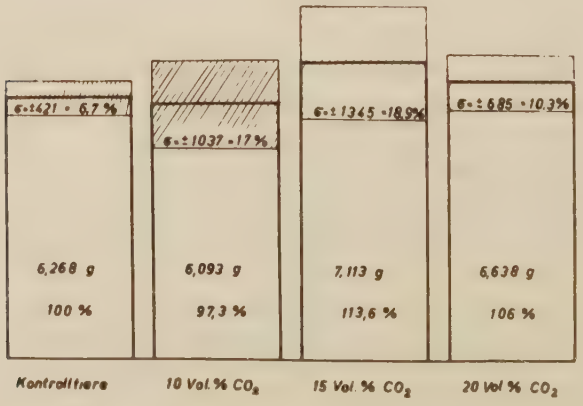

Abb. 23 : Text siehe Seite 94

Abb. 23 : Das unterschiedliche Verhalten des Lebergewichtes von jugendlichen Weißen Ratten nach einem 14 tägigen Aufenthalt in unterschiedlich hohen Kohlendioxyd - Luft - Gemischen im Vergleich zu Kontrolltieren. Die eingezeichneten Durchschnittswerte resultieren aus der Zusammenfassung der Versuche C und D. Sie wurden einheitlich auf 100 g Körpergewicht umgerechnet. Die $\pm$ 1 Sigma - Werte sind absolut und prozentual angegeben. Ein Teil der dargestellten Unterschiede konnte ausreichend statistisch gesichert werden. Einzelheiten sind der Tab. 9 zu entnehmen. Die größte relative Organgewichtszunahme wurde durch 15 Vol.% CO_2 erreicht, sie beträgt 13,6 %.

Signifikanzberechnung für das Lebergewicht				
Vergleich	Unterschied	S_{Diff}	t	Statistische Beurteilung
Kontrolltiere - 10 Vol.% CO_2	175 mg	229	0,764	$p < 0,45$
Kontrolltiere - 15 Vol.% CO_2	845 mg	293	2,884	$p < 0,01$
Kontrolltiere - 20 Vol.% CO_2	370 mg	187	1,979	$p < 0,06$
10 Vol.% CO_2 - 15 Vol.% CO_2	1020 mg	351	2,906	$p < 0,01$
10 Vol.% CO_2 - 20 Vol.% CO_2	545 mg	269	2,026	$p < 0,05$
15 Vol.% CO_2 - 20 Vol.% CO_2	475 mg	326	1,457	$p < 0,17$

Tab. 9 : Ergebnis der statistischen Beurteilung der in Abb. 23 dargestellten Unterschiede im Verhalten des Lebergewichtes.

5. Das Verhalten des Milzgewichtes

Die Milzgewichtsveränderungen sind in der Abb. 24 dargestellt.

Im Versuch A kommt es zunächst zu einem kontinuierlichen, wenn auch geringen, Gewichtsabfall bis zu 5 Vol.% CO_2. Von 413 mg, über 409 mg zu 400 mg. Bei 8 Vol.% CO_2 kommt es zu einem

steilen Anstieg auf 495 mg. Das entspricht einem prozentualen Zuwachs von 19,9 %.

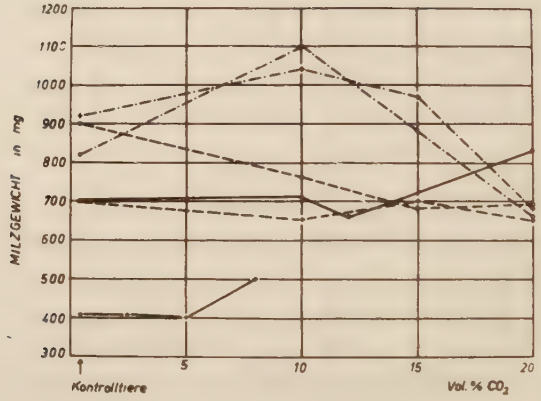

Abb. 24 : Das unterschiedliche Verhalten des Milzgewichtes von jugendlichen Weißen Ratten aus verschiedenen Versuchsgruppen nach einem 14 tägigen Aufenthalt in unterschiedlich hohen Kohlendioxyd - Luft - Gemischen im Vergleich zu Kontrolltieren. Die dargestellten Werte beziehen sich alle auf das auf 100 g Körpergewicht umgerechnete Organgewicht. Nach dem Verlauf der Kurven ist ein Gipfelpunkt nicht ohne Weiteres zu erkennen. Er konnte jedoch für 10 Vol.% CO_2 errechnet werden, siehe auch Abb. 25 und Tab. 10. Einzelheiten werden im Text beschrieben und diskutiert.

Kurvenerklärung:

+——————+	=	Versuch	A
o——————o	=	"	B
+- - - - - - - - -+	=	"	C Weibchen
o- - - - - - - - -o	=	"	C Männchen
o-.-.-.-.-.-.-.-.-o	=	"	D ohne $NaHCO_3$
+-.-.-.-.-.-.-.-.-+	=	"	D mit $NaHCO_3$

Im Versuch B ist der Anstieg von 698 mg auf 713 mg bei 10 Vol.% CO_2 noch nicht so erheblich. Bei 12 Vol.% CO_2 kommt es zu einem Absinken auf 663 mg, also unter das relative Milz-

gewicht der Kontrolltiere. Mit 833 mg wird bei 20 Vol.% CO_2 der höchste Anstieg gemessen. Er beträgt 19,3 %.

Im Versuch C liegt das Milzgewicht der Weibchen mit 703 mg 28,2 % unter dem der Männchen. Es liegt also das gleiche Verhalten wie beim Leber- und Nierengewicht vor. Bei 10 Vol.% CO_2 ist das Milzgewicht der Weibchen weiter auf 654 mg abgesunken. Bei 15 Vol.% CO_2 erreicht es mit 703 mg wieder das Gewicht der Kontrolltiere. Dann sinkt es nochmals bei 20 Vol.% CO_2 auf 650 mg ab.

Bei den Männchen kommt es ebenfalls zu einem Absinken von 901 mg auf 761 mg bei 10 Vol.% CO_2. Es sinkt dann weiter auf 684 mg bei 15 Vol.% CO_2 und hebt sich nur leicht bei 20 Vol.% CO_2 auf 691 mg an.

Dagegen kommt es im Versuch D ohne $NaHCO_3$ zu einem maximalen Anstieg bei 10 Vol.% CO_2. Von 822 mg auf 1103 mg, das sind 34,2 %. Dann kommt es zu einem kontinuierlichen Abfall zu 884 mg und 661 mg.

Ein gleicher Kurvenverlauf entspricht den Milzgewichten bei den Ratten mit $NaHCO_3$. Von einem höheren Gewicht bei den Kontrolltieren, 924 mg, kommt es zu einem maximalen prozentualen Anstieg von 12,6 % auf 1041 mg bei 10 Vol.% CO_2. Dann sinkt es mit steigenden CO_2 - Konzentrationen gleichmäßig zu 972 mg und 678 mg ab.

Dieses unterschiedliche Verhalten läßt eine Hauptreaktion bei einer bestimmten CO_2 - Konzentration nicht ohne Weiteres erkennen. Vergleicht man dagegen die Summe des prozentualen Unterschiedes zum Milzgewicht der Kontrolltiere bei den einzelnen Konzentrationsbereichen, dann wird der Einblick in den allgemeinen Reaktionsmechanismus der Milz bei Kohlensäurebelastung präziser. Einen diesbezüglichen Überblick gibt die Tab. 10. In ihr wurden im Versuch A 8 Vol.% CO_2 gleich 10 Vol.% und beim Versuch B 12 Vol.% gleich 15 Vol.% CO_2 gesetzt.

Unterschied des Milzgewichtes im Vergleich zu Normaltieren in P r o z e n t			
	10 Vol.% CO_2	15 Vol.% CO_2	20 Vol.% CO_2
Versuch A	+ 19,9	-	-
Versuch B	+ 2,1	- 5,3	+ 19,3
Versuch C Weibchen	- 7,6	$\pm$ 0	- 8,2
Versuch C Männchen	- 18,4	- 31,7	- 30,4
Versuch D ohne $NaHCO_3$	+ 34,2	+ 7,5	- 24,4
Versuch D mit $NaHCO_3$	+ 12,6	+ 5,2	- 36,3
Summe :	+ 42,8	- 24,3	- 80,0

Tab. 10 : Der prozentuale Unterschied des Milzgewichtes von jugendlichen Weißen Ratten nach einem 14 - tägigen Aufenthalt in unterschiedlich hohen Kohlendioxyd - Luft - Gemischen im Vergleich zu Kontrolltieren. Das relative Milzgewicht der Kontrollratten war Bezugsbasis. Das + Zeichen bedeutet prozentuale Gewichtszunahme, das - Zeichen prozentuale Gewichtsabnahme der relativen Milzgewichte in den einzelnen Kohlendioxydkonzentrationsbereichen.

Die Tab. 10 und die Abb. 25, Letztere demonstriert graphisch die Zusammenfassung der Versuche C und D, zeigen deutlich, daß die größte Gewichtszunahme der Milz bei einer Konzentration von 10 Vol.% CO_2 erreicht wird. Die Streuung der Einzelwerte um den Mittelwert ist aber bei dieser Konzentrationsgruppe so groß, sie beträgt $\pm$ 39 %, daß ein genereller Milzgewichtsanstieg sehr fraglich ist, zumal der Unterschied zu den Kontrolltieren statistisch auch nicht annähernd zu sichern war.

Bei den höheren Kohlendioxydkonzentrationen kommt es zu einem Gewichtsabfall unter das Organgewicht der Kontrolltiere. Die Summe der prozentualen Unterschiede (siehe Tab. 10) ist bei 15 - und 20 Vol.% CO_2 negativ. Bei 20 Vol.% CO_2 erreicht sie aber einen sehr viel größeren Wert, was bedeutet, daß bei

diesen CO_2 - Konzentrationen im allgemeinen mit der größten Milzgewichtsabnahme zu rechnen ist. Der Unterschied zwischen den Kontrolltieren und den Ratten aus 20 Vol.% CO_2, sowie der Unterschied zwischen 10 - und 20 Vol.% CO_2, ließ sich gut sichern ($p < 0{,}01$). Einzelheiten sind der Tab. 11 zu entnehmen.

Der Milzgewichtsabfall bei 20 Vol.% CO_2, hier zeigen die Einzelwerte auch die geringste prozentuale Streuung vom Mittelwert, ist nach diesem Ergebnis somit nicht mehr als zufällig zu betrachten.

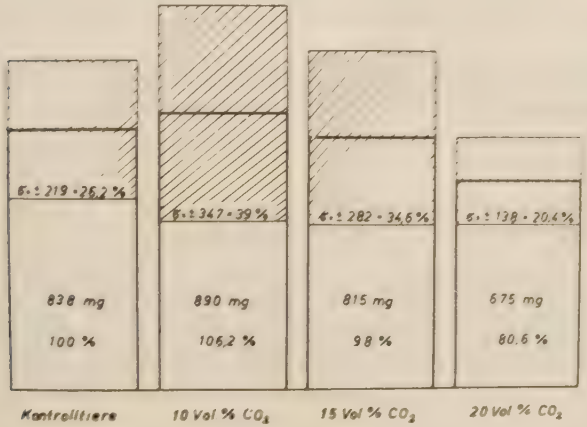

Abb. 25 : Das unterschiedliche Verhalten des Milzgewichtes von jugendlichen weißen Ratten nach einem 14 tägigen Aufenthalt in unterschiedlich hohen Kohlendioxyd - Luft - Gemischen im Vergleich zu Kontrolltieren. Die eingezeichneten Durchschnittswerte resultieren aus der Zusammenfassung der Versuche C und D. Sie wurden einheitlich auf 100 g Körpergewicht umgerechnet. Die $\pm$ 1 Sigma - werte sind absolut und prozentual angegeben. Der Gewichtsabfall bei der Konzentration von 20 Vol.% CO_2 konnte statistisch gut gesichert werden ($p < 0{,}01$). Eine geringe durchschnittliche, statistisch aber nicht zu sichernde, Zunahme konnte bei 10 Vol.% CO_2 festgestellt werden. Der große Streuungsbereich ist auffällig, er war bei keinem anderen Organgewicht so groß. Die Einzelheiten der Signifikanzberechnung sind der Tab. 11 zu entnehmen.

Signifikanzberechnung für das Milzgewicht				
	Unterschied	S_{Diff}	t	Statistische Beurteilung
Kontrolltiere - 10 Vol.% CO_2	52 mg	82,4	0,631	$p < 0,55$
Kontrolltiere - 15 Vol.% CO_2	23 mg	-	-	-
Kontrolltiere - 20 Vol.% CO_2	163 mg	55,9	2,916	$p < 0,01$
10 Vol.% CO_2 - 15 Vol.% CO_2	75 mg	-	-	-
10 Vol.% CO_2 - 20 Vol.% CO_2	215 mg	76,6	2,807	$p < 0,01$
15 Vol.% CO_2 - 20 Vol.% CO_2	140 mg	67,6	2,071	$p < 0,05$

Tab. 11 : Ergebnis der statistischen Beurteilung der in Abb. 25 dargestellten Unterschiede im Verhalten des Milzgewichtes.

6. Das Verhalten des Nierengewichtes

Die dargestellten Kurven in der Abb. 26 beziehen sich immer auf das durchschnittliche Endgewicht b e i d e r Nieren, welches dann wieder einheitlich auf 100 g Körpergewicht umgerechnet wurde.

Im Versuch A kommt es primär zu einem Abfall des Gewichtes, so daß die Kurve bei 2,5 Vol.% CO_2 ihren tiefsten Punkt erreicht. Danach steigt sie wieder an, hat aber bei 8 Vol.% CO_2 noch nicht ganz die Höhe des Organgewichtes der Kontrolltiere erreicht (Einzelwerte sind den Organgewichtstabellen im Anhang zu entnehmen).

Im Versuch B sehen wir einen ständigen Anstieg der Verlaufskurve. Bei 20 Vol.% CO_2 liegt das Nierengewicht um 28,5 % höher als bei den Kontrollratten. Das enge Beieinanderliegen der Kurvenpunkte bei 20 Vol.% CO_2 ist sehr auffällig. Die Nieren-

gewicht der Kontrolltiere. Mit 833 mg wird bei 20 Vol.% CO_2 der höchste Anstieg gemessen. Er beträgt 19,3 %.

Im Versuch C liegt das Milzgewicht der Weibchen mit 703 mg 28,2 % unter dem der Männchen. Es liegt also das gleiche Verhalten wie beim Leber- und Nierengewicht vor. Bei 10 Vol.% CO_2 ist das Milzgewicht der Weibchen weiter auf 654 mg abgesunken. Bei 15 Vol.% CO_2 erreicht es mit 703 mg wieder das Gewicht der Kontrolltiere. Dann sinkt es nochmals bei 20 Vol.% CO_2 auf 650 mg ab.

Bei den Männchen kommt es ebenfalls zu einem Absinken von 901 mg auf 761 mg bei 10 Vol.% CO_2. Es sinkt dann weiter auf 684 mg bei 15 Vol.% CO_2 und hebt sich nur leicht bei 20 Vol.% CO_2 auf 691 mg an.

Dagegen kommt es im Versuch D ohne $NaHCO_3$ zu einem maximalen Anstieg bei 10 Vol.% CO_2. Von 822 mg auf 1103 mg, das sind 34,2 %. Dann kommt es zu einem kontinuierlichen Abfall zu 884 mg und 661 mg.

Ein gleicher Kurvenverlauf entspricht den Milzgewichten bei den Ratten mit $NaHCO_3$. Von einem höheren Gewicht bei den Kontrolltieren, 924 mg, kommt es zu einem maximalen prozentualen Anstieg von 12,6 % auf 1041 mg bei 10 Vol.% CO_2. Dann sinkt es mit steigenden CO_2 - Konzentrationen gleichmäßig zu 972 mg und 678 mg ab.

Dieses unterschiedliche Verhalten läßt eine Hauptreaktion bei einer bestimmten CO_2 - Konzentration nicht ohne Weiteres erkennen. Vergleicht man dagegen die Summe des prozentualen Unterschiedes zum Milzgewicht der Kontrolltiere bei den einzelnen Konzentrationsbereichen, dann wird der Einblick in den allgemeinen Reaktionsmechanismus der Milz bei Kohlensäurebelastung präziser. Einen diesbezüglichen Überblick gibt die Tab. 10. In ihr wurden im Versuch A 8 Vol.% CO_2 gleich 10 Vol.% und beim Versuch B 12 Vol.% gleich 15 Vol.% CO_2 gesetzt.

Unterschied des Milzgewichtes im Vergleich zu Normaltieren in P r o z e n t			
	10 Vol.% CO_2	15 Vol.% CO_2	20 Vol.% CO_2
Versuch A	+ 19,9	-	-
Versuch B	+ 2,1	- 5,3	+ 19,3
Versuch C Weibchen	- 7,6	± 0	- 8,2
Versuch C Männchen	- 18,4	- 31,7	- 30,4
Versuch D ohne $NaHCO_3$	+ 34,2	+ 7,5	- 24,4
Versuch D mit $NaHCO_3$	+ 12,6	+ 5,2	- 36,3
Summe :	+ 42,8	- 24,3	- 80,0

Tab. 10 : Der prozentuale Unterschied des Milzgewichtes von jugendlichen Weißen Ratten nach einem 14 - tägigen Aufenthalt in unterschiedlich hohen Kohlendioxyd - Luft - Gemischen im Vergleich zu Kontrolltieren. Das relative Milzgewicht der Kontrollratten war Bezugsbasis. Das + Zeichen bedeutet prozentuale Gewichtszunahme, das - Zeichen prozentuale Gewichtsabnahme der relativen Milzgewichte in den einzelnen Kohlendioxydkonzentrationsbereichen.

Die Tab. 10 und die Abb. 25, Letztere demonstriert graphisch die Zusammenfassung der Versuche C und D, zeigen deutlich, daß die größte Gewichtszunahme der Milz bei einer Konzentration von 10 Vol.% CO_2 erreicht wird. Die Streuung der Einzelwerte um den Mittelwert ist aber bei dieser Konzentrationsgruppe so groß, sie beträgt ± 39 %, daß ein genereller Milzgewichtsanstieg sehr fraglich ist, zumal der Unterschied zu den Kontrolltieren statistisch auch nicht annähernd zu sichern war.

Bei den höheren Kohlendioxydkonzentrationen kommt es zu einem Gewichtsabfall unter das Organgewicht der Kontrolltiere. Die Summe der prozentualen Unterschiede (siehe Tab. 10) ist bei 15 - und 20 Vol.% CO_2 negativ. Bei 20 Vol.% CO_2 erreicht sie aber einen sehr viel größeren Wert, was bedeutet, daß bei

diesen CO_2 - Konzentrationen im allgemeinen mit der größten Milzgewichtsabnahme zu rechnen ist. Der Unterschied zwischen den Kontrolltieren und den Ratten aus 20 Vol.% CO_2, sowie der Unterschied zwischen 10 - und 20 Vol.% CO_2, ließ sich gut sichern ($p < 0{,}01$). Einzelheiten sind der Tab. 11 zu entnehmen.

Der Milzgewichtsabfall bei 20 Vol.% CO_2, hier zeigen die Einzelwerte auch die geringste prozentuale Streuung vom Mittelwert, ist nach diesem Ergebnis somit nicht mehr als zufällig zu betrachten.

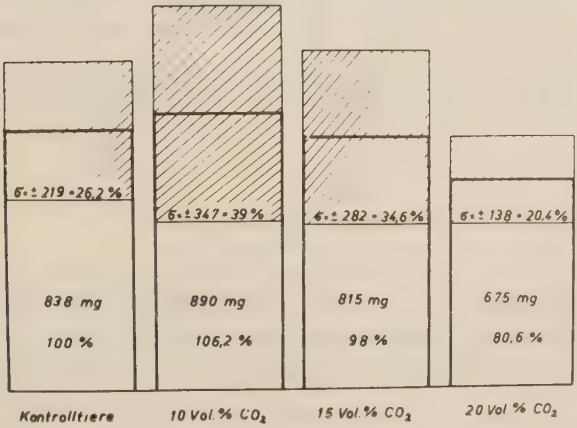

Abb. 25 : Das unterschiedliche Verhalten des Milzgewichtes von jugendlichen weißen Ratten nach einem 14 tägigen Aufenthalt in unterschiedlich hohen Kohlendioxyd - Luft - Gemischen im Vergleich zu Kontrolltieren. Die eingezeichneten Durchschnittswerte resultieren aus der Zusammenfassung der Versuche C und D. Sie wurden einheitlich auf 100 g Körpergewicht umgerechnet. Die $\pm$ 1 Sigma - Werte sind absolut und prozentual angegeben. Der Gewichtsabfall bei der Konzentration von 20 Vol.% CO_2 konnte statistisch gut gesichert werden ($p < 0{,}01$). Eine geringe durchschnittliche, statistisch aber nicht zu sichernde, Zunahme konnte bei 10 Vol.% CO_2 festgestellt werden. Der große Streuungsbereich ist auffällig, er war bei keinem anderen Organgewicht so groß. Die Einzelheiten der Signifikanzberechnung sind der Tab. 11 zu entnehmen.

Signifikanzberechnung für das Milzgewicht				
	Unterschied	S_{Diff}	t	Statistische Beurteilung
Kontrolltiere - 10 Vol.% CO_2	52 mg	82,4	0,631	$p < 0,55$
Kontrolltiere - 15 Vol.% CO_2	23 mg	-	-	-
Kontrolltiere - 20 Vol.% CO_2	163 mg	55,9	2,916	$p < 0,01$
10 Vol.% CO_2 - 15 Vol.% CO_2	75 mg	-	-	-
10 Vol.% CO_2 - 20 Vol.% CO_2	215 mg	76,6	2,807	$p < 0,01$
15 Vol.% CO_2 - 20 Vol.% CO_2	140 mg	67,6	2,071	$p < 0,05$

Tab. 11 : Ergebnis der statistischen Beurteilung der in Abb. 25 dargestellten Unterschiede im Verhalten des Milzgewichtes.

6. Das Verhalten des Nierengewichtes

Die dargestellten Kurven in der Abb. 26 beziehen sich immer auf das durchschnittliche Endgewicht b e i d e r Nieren, welches dann wieder einheitlich auf 100 g Körpergewicht umgerechnet wurde.

Im Versuch A kommt es primär zu einem Abfall des Gewichtes, so daß die Kurve bei 2,5 Vol.% CO_2 ihren tiefsten Punkt erreicht. Danach steigt sie wieder an, hat aber bei 8 Vol.% CO_2 noch nicht ganz die Höhe des Organgewichtes der Kontrolltiere erreicht (Einzelwerte sind den Organgewichtstabellen im Anhang zu entnehmen).

Im Versuch B sehen wir einen ständigen Anstieg der Verlaufskurve. Bei 20 Vol.% CO_2 liegt das Nierengewicht um 28,5 % höher als bei den Kontrollratten. Das enge Beieinanderliegen der Kurvenpunkte bei 20 Vol.% CO_2 ist sehr auffällig. Die Nieren-

Signifikanzberechnung für das Nierengewicht				
Vergleich	Unterschied	S_{Diff}	t	Statistische Beurteilung
Kontrolltiere - 10 Vol.% CO_2	77 mg	40,9	1,883	$p < 0,08$
Kontrolltiere - 15 Vol.% CO_2	368 mg	42,4	8,679	$p < 0,001$
Kontrolltiere - 20 Vol.% CO_2	154 mg	39,1	3,939	$p < 0,001$
10 Vol.% CO_2 - 15 Vol.% CO_2	291 mg	50,0	5,820	$p < 0,001$
10 Vol.% CO_2 - 20 Vol.% CO_2	77 mg	47,3	1,628	$p < 0,12$
15 Vol.% CO_2 - 20 Vol.% CO_2	214 mg	48,5	4,412	$p < 0,001$

Tab. 12 : Ergebnis der statistischen Beurteilung der in Abb. 27 dargestellten Unterschiede im Verhalten des Nierengewichtes.

e) Das Verhalten des Standardbicarbonats bei unterschiedlichen Kohlendioxydkonzentrationen in der Atemluft

Die Abb. 28 gibt einen Überblick über die Verhältnisse in den einzelnen Versuchsgruppen. Das angeführte Zahlenmarterial entspricht den durchschnittlichen Werten für HCO_3^- mval / Liter Plasma.

Der Versuch A wurde hierbei nicht berücksichtigt, weil für die jeweiligen Konzentrationsbereiche nur 2 Messergebnisse zur Verfügung standen. Bei 8 Vol.% CO_2 betrug die Bicarbonatkonzentration 22,5 HCO_3^- mval / L im Plasma. Sie liegt damit im Bereich der bei 10 Vol.% CO_2 gemessenen Werte. Die Werte bei 2,5 - und 5 Vol.% CO_2 (siehe Bicarbonat - Tabellen im Anhang) lagen über dem üblichen Durchschnittswert der Kontrolltiere. Der Wert für die Kontrollratten lag aber so hoch (22,0), daß auf eine graphische Darstellung dieses Versuches verzichtet wurde.

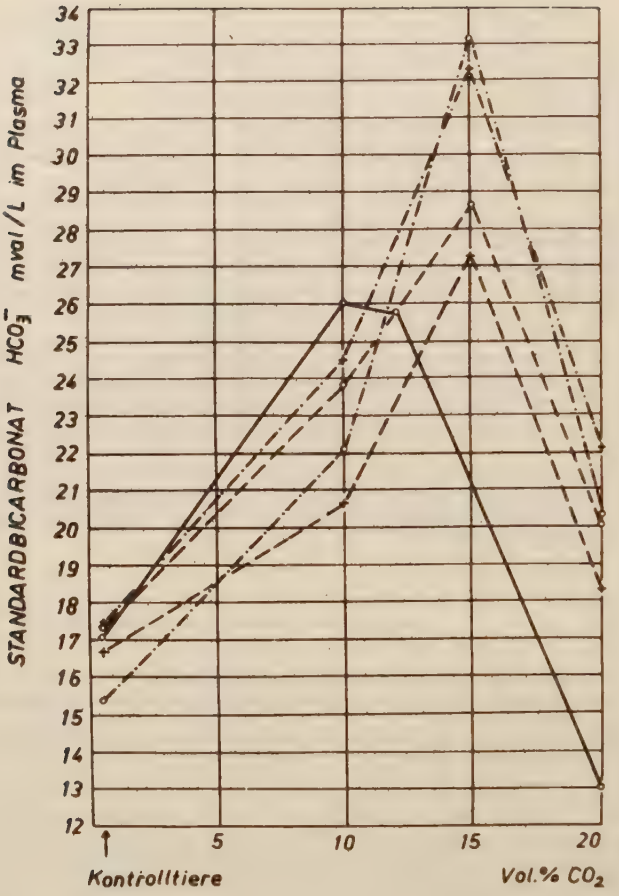

Abb. 28 : Das durchschnittliche Verhalten der Standardbicarbonatkonzentration im Plasma von jugendlichen Weißen Ratten aus verschiedenen Versuchsgruppen nach einem 14 tägigen Aufenthalt in unterschiedlich hohen Kohlendioxyd - Luft - Gemischen im Vergleich zu den Normalwerten bei Kontrolltieren. Das Maximum liegt bei 15 Vol.% CO_2. Einzelheiten werden im Text beschrieben und diskutiert.

Kurvenerklärung: o——————o = Versuch B
+- - - - - - - - - + = " C Weibchen
o- - - - - - - - - o = " C Männchen
o-.-.-.-.-.-.-.-.-.o = " D ohne $NaHCO_3$
+-.-.-.-.-.-.-.-.-.+ = " D mit $NaHCO_3$

Im Versuch B liegt der Wert bei 10 Vol.% CO_2 mit 26,0 gegenüber 17,1 im Kontrollversuch schon 52 % höher. Der Abfall bei 12 Vol.% CO_2 auf 25,8 ist nicht sehr hoch. Der nun folgende Abfall zu 20 Vol.% CO_2 ist dagegen sehr stark. Es wird nur noch ein durchschnittlicher Wert von 13,0 gemessen.

Im Versuch C kommt es bei den Weibchen zu einem Anstieg der Plasmabicarbonatwerte bis zu 15 Vol.% CO_2. 16,7 im Kontrollversuch, 20,6 bei 10 - und 27,3 bei 15 Vol.% CO_2. Der letzte Wert liegt 63,5 % über dem Wert der Kontrolltiere. Bei 20 Vol.% CO_2 kommt es zu einem Abfall auf 18,3.

Prinzipiell den gleichen Verlauf zeigt die Kurve der Männchen. Die Werte steigen von 17,3 über 23,8 bis zu 28,7 bei 15 Vol.% CO_2, womit dieser Wert 65,9 % über dem Wert der Kontrolltiere liegt. Dann kommt es zu einem Abfall auf 20,0.

Auch im Versuch D führt die graphische Darstellung der Werte zu dem gleichen Kurvenbild.

Bei den Ratten ohne $NaHCO_3$ wurde bei 15 Vol.% CO_2 die höchste Steigerung mit 114,9 % gemessen. Die Durchschnittswerte liegen bei den Kontrolltieren bei einem Wert von 15,4, bei 10 Vol.% CO_2 bei 22,1 und bei 15 Vol.% CO_2 bei 33,1. Danach kommt es wieder zu dem Abfall bei 20 Vol.% CO_2 auf 20,3.

Während die Nierengewichte im Versuch D mit $NaHCO_3$ bei allen Konzentrationen absolut am höchsten waren, kommt es bei den Standardbicarbonatwerten nicht zu einem besonders hervorstechenden Verlauf. Gewisse Unterschiede zu den Vergleichsratten ohne $NaHCO_3$ sind jedoch vorhanden. So liegt die Bicarbonatkonzentration bei den Kontrolltieren mit 17,5 um 13,6 % höher, bei 10 Vol.% CO_2 mit 24,5 um 10,9 % höher und bei 20 Vol.% CO_2 mit 22,1 um 9 % höher als bei den Ratten ohne $NaHCO_3$. Mit 32,3 wird auch in diesem Versuch bei 15 Vol.% CO_2 der höchste Wert erreicht. Er liegt 84,6 % über dem Wert der Kontrollratten, aber 2,4 % unter dem Wert der Ratten ohne $NaHCO_3$ aus dieser Konzentrationsgruppe.

Eine zusammenfassende Auswertung dieses Ergebnisses (siehe Abb. 29) ergibt also, daß die maximalen Werte des Standardbicarbonates bei Konzentrationen um 15 Vol.% CO_2 liegen. Die durchschnittliche prozentuale Plasmaerhöhung bei dieser Konzentrationsgruppe, errechnet aus der prozentualen Zunahme der Versuche C und D, beträgt 81,7 %.

Wie die Tab. 13 zeigt, ließen sich alle gefundenen Unterschiede in der Höhe der Standardbicarbonatkonzentration zwischen den einzelnen Kohlendioxydkonzentrationsgruppen statistisch sehr gut sichern ($p < 0{,}001$).

Die in den einzelnen Abschnitten mitgeteilten Ergebnisse dieser experimentellen Arbeit wurden in der Abb. 30 noch einmal zusammengefaßt.

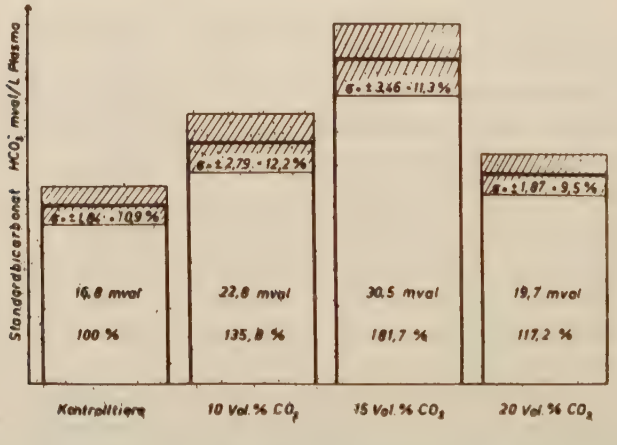

Abb. 29 : Das unterschiedliche Verhalten des Standardbicarbonates im Plasma (HCO_3^- mval / L Plasma) von jugendlichen Weißen Ratten nach einem 14 tägigen Aufenthalt in verschieden hohen Kohlendioxyd - Luft - Gemischen im Vergleich zu den Normalwerten bei Kontrolltieren. Die eingezeichneten Durchschnittswerte resultieren aus der Zusammenfassung der Versuche C und D. Die $\pm$ 1 Sigma - Werte sind absolut und prozentual angegeben. 81,7 % beträgt die maximale Erhöhung der Bicarbonatkonzentration bei 15 Vol.% CO_2. Alle dargestellten Unterschiede ließen sich statistisch hoch sichern ($p < 0{,}001$). Einzelheiten sind der Tab. 13 zu entnehmen.

Signifikanzberechnung für das Nierengewicht				
Vergleich	Unterschied	S_{Diff}	t	Statistische Beurteilung
Kontrolltiere - 10 Vol.% CO_2	77 mg	40,9	1,883	$p < 0,08$
Kontrolltiere - 15 Vol.% CO_2	368 mg	42,4	8,679	$p < 0,001$
Kontrolltiere - 20 Vol.% CO_2	154 mg	39,1	3,939	$p < 0,001$
10 Vol.% CO_2 - 15 Vol.% CO_2	291 mg	50,0	5,820	$p < 0,001$
10 Vol.% CO_2 - 20 Vol.% CO_2	77 mg	47,3	1,628	$p < 0,12$
15 Vol.% CO_2 - 20 Vol.% CO_2	214 mg	48,5	4,412	$p < 0,001$

Tab. 12 : Ergebnis der statistischen Beurteilung der in Abb. 27 dargestellten Unterschiede im Verhalten des Nierengewichtes.

e) Das Verhalten des Standardbicarbonats bei unterschiedlichen Kohlendioxydkonzentrationen in der Atemluft

Die Abb. 28 gibt einen Überblick über die Verhältnisse in den einzelnen Versuchsgruppen. Das angeführte Zahlenmarterial entspricht den durchschnittlichen Werten für HCO_3^- mval / Liter Plasma.

Der Versuch A wurde hierbei nicht berücksichtigt, weil für die jeweiligen Konzentrationsbereiche nur 2 Messergebnisse zur Verfügung standen. Bei 8 Vol.% CO_2 betrug die Bicarbonatkonzentration 22,5 HCO_3^- mval / L im Plasma. Sie liegt damit im Bereich der bei 10 Vol.% CO_2 gemessenen Werte. Die Werte bei 2,5 - und 5 Vol.% CO_2 (siehe Bicarbonat - Tabellen im Anhang) lagen über dem üblichen Durchschnittswert der Kontrolltiere. Der Wert für die Kontrollratten lag aber so hoch (22,0), daß auf eine graphische Darstellung dieses Versuches verzichtet wurde.

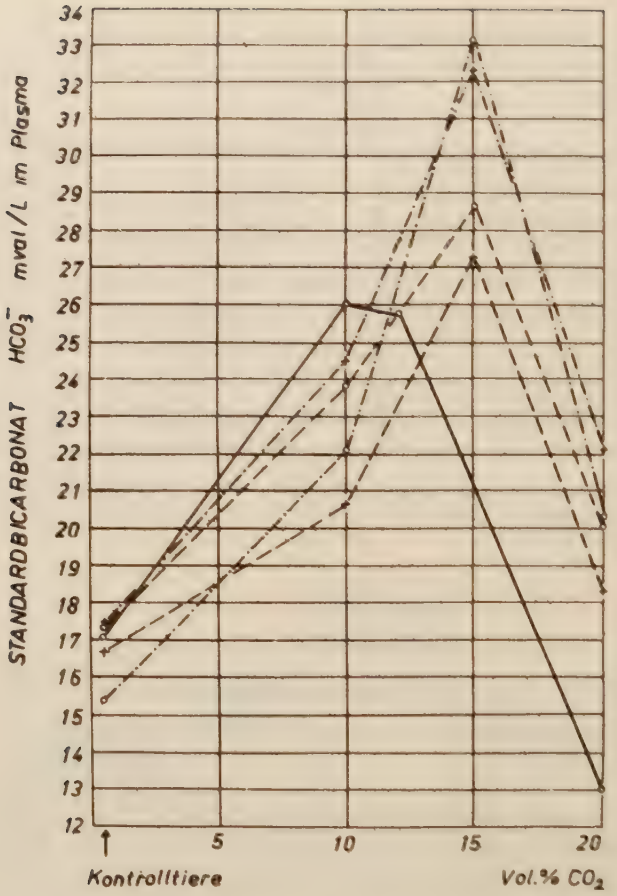

Abb. 28 : Das durchschnittliche Verhalten der Standardbicarbonatkonzentration im Plasma von jugendlichen weißen Ratten aus verschiedenen Versuchsgruppen nach einem 14 tägigen Aufenthalt in unterschiedlich hohen Kohlendioxyd - Luft - Gemischen im Vergleich zu den Normalwerten bei Kontrolltieren. Das Maximum liegt bei 15 Vol.% CO_2. Einzelheiten werden im Text beschrieben und diskutiert.

Kurvenerklärung:
o——————o = Versuch B
+- - - - - - - - - + = " C Weibchen
o- - - - - - - - - o = " C Männchen
o-.-.-.-.-.-.-.-.-.o = " D ohne $NaHCO_3$
+-.-.-.-.-.-.-.-.-.+ = " D mit $NaHCO_3$

Im Versuch B liegt der Wert bei 10 Vol.% CO_2 mit 26,0 gegenüber 17,1 im Kontrollversuch schon 52 % höher. Der Abfall bei 12 Vol.% CO_2 auf 25,8 ist nicht sehr hoch. Der nun folgende Abfall zu 20 Vol.% CO_2 ist dagegen sehr stark. Es wird nur noch ein durchschnittlicher Wert von 13,0 gemessen.

Im Versuch C kommt es bei den Weibchen zu einem Anstieg der Plasmabicarbonatwerte bis zu 15 Vol.% CO_2. 16,7 im Kontrollversuch, 20,6 bei 10 - und 27,3 bei 15 Vol.% CO_2. Der letzte Wert liegt 63,5 % über dem Wert der Kontrolltiere. Bei 20 Vol.% CO_2 kommt es zu einem Abfall auf 18,3.

Prinzipiell den gleichen Verlauf zeigt die Kurve der Männchen. Die Werte steigen von 17,3 über 23,8 bis zu 28,7 bei 15 Vol.% CO_2, womit dieser Wert 65,9 % über dem Wert der Kontrolltiere liegt. Dann kommt es zu einem Abfall auf 20,0.

Auch im Versuch D führt die graphische Darstellung der Werte zu dem gleichen Kurvenbild.

Bei den Ratten ohne $NaHCO_3$ wurde bei 15 Vol.% CO_2 die höchste Steigerung mit 114,9 % gemessen. Die Durchschnittswerte liegen bei den Kontrolltieren bei einem Wert von 15,4, bei 10 Vol.% CO_2 bei 22,1 und bei 15 Vol.% CO_2 bei 33,1. Danach kommt es wieder zu dem Abfall bei 20 Vol.% CO_2 auf 20,3.

Während die Nierengewichte im Versuch D mit $NaHCO_3$ bei allen Konzentrationen absolut am höchsten waren, kommt es bei den Standardbicarbonatwerten nicht zu einem besonders hervorstechenden Verlauf. Gewisse Unterschiede zu den Vergleichsratten ohne $NaHCO_3$ sind jedoch vorhanden. So liegt die Bicarbonatkonzentration bei den Kontrolltieren mit 17,5 um 13,6 % höher, bei 10 Vol.% CO_2 mit 24,5 um 10,9 % höher und bei 20 Vol.% CO_2 mit 22,1 um 9 % höher als bei den Ratten ohne $NaHCO_3$. Mit 32,3 wird auch in diesem Versuch bei 15 Vol.% CO_2 der höchste Wert erreicht. Er liegt 84,6 % über dem Wert der Kontrollratten, aber 2,4 % unter dem Wert der Ratten ohne $NaHCO_3$ aus dieser Konzentrationsgruppe.

Eine zusammenfassende Auswertung dieses Ergebnisses (siehe Abb. 29) ergibt also, daß die maximalen Werte des Standardbicarbonates bei Konzentrationen um 15 Vol.% CO_2 liegen. Die durchschnittliche prozentuale Plasmaerhöhung bei dieser Konzentrationsgruppe, errechnet aus der prozentualen Zunahme der Versuche C und D, beträgt 81,7 %.

Wie die Tab. 13 zeigt, ließen sich alle gefundenen Unterschiede in der Höhe der Standardbicarbonatkonzentration zwischen den einzelnen Kohlendioxydkonzentrationsgruppen statistisch sehr gut sichern ($p < 0{,}001$).

Die in den einzelnen Abschnitten mitgeteilten Ergebnisse dieser experimentellen Arbeit wurden in der Abb. 30 noch einmal zusammengefaßt.

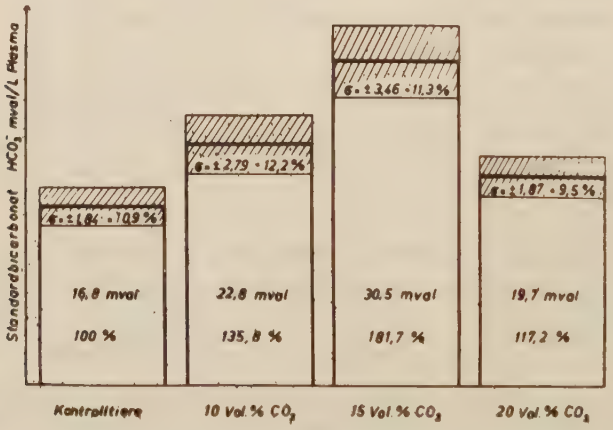

Abb. 29 : Das unterschiedliche Verhalten des Standardbicarbonates im Plasma (HCO_3^- mval / L Plasma) von jugendlichen Weißen Ratten nach einem 14 tägigen Aufenthalt in verschieden hohen Kohlendioxyd - Luft - Gemischen im Vergleich zu den Normalwerten bei Kontrolltieren. Die eingezeichneten Durchschnittswerte resultieren aus der Zusammenfassung der Versuche C und D. Die ± 1 Sigma - Werte sind absolut und prozentual angegeben. 81,7 % beträgt die maximale Erhöhung der Bicarbonatkonzentration bei 15 Vol.% CO_2. Alle dargestellten Unterschiede ließen sich statistisch hoch sichern ($p < 0{,}001$). Einzelheiten sind der Tab. 13 zu entnehmen.

Diskussion der Standardbicarbonatwerte besprochen.

Dieser Reaktionswechsel unter langfristiger CO_2 - Atmung, der von SCHÄFER und seinen Mitarbeitern (310) immer wieder hervorgehoben wird, ist nicht nur auf eine gewisse Tierspezies beschränkt. Auch der Mensch unterliegt bei mehrtägiger CO_2 - Belastung einem solchen Wechsel. Versuche von SCHÄFER (307, 308) und HÄBISCH (108), die freiwillige Versuchspersonen mehere Tage in Räumen mit 3 Vol.% CO_2 beobachteten, zeigen die Anpassungsfähigkeit des Menschen an einen erhöhten Kohlendioxydgehalt, wenn dieser länger als drei Tage einwirkt. In den ersten 24 Stunden wurde bei den Versuchspersonen eine erregende Wirkung festgestellt. In dieser Phase konnten sogar mathematische Aufgaben bewältigt werden, die die Versuchsperson vorher nicht lösen konnte (307). Die Abnahme der Hirnaktionsströme zeigte durch das Auftreten von 6 Hz - Schwankungen den Erregungszustand an (308). Weiterhin fand man eine Verkürzung der Chronaxie und einen Abfall der Rheobase. Diese Phase wurde dann von einem chronischen Dämmerzustand, einem Zwischenstadium zwischen Schlaf und Wachen, abgelöst. Aufmerksamkeitsprüfungen und Handgeschicklichkeitsprüfungen zeigten eine signifikante Zunahme der Fehlerzahlen. Die Chronaxie war auf das Doppelte verlängert.

Es sei hier aber hervorgehoben, daß dieser Wechsel von nervöser Abwehrreaktion zur humoralen Anpassung nur bestimmte CO_2 - Konzentrationen betrifft, die nun ihrerseits mit der Tierart wechseln können. Bei unserem Tiermarterial können wir ihn nur für die CO_2 - Konzentrationen von 8 - 15 Vol.% CO_2 bestätigen.

Bei den Ratten in 20 Vol.% CO_2 hatten wir gleich zu Versuchsbeginn eine starke Bewegungslosigkeit beobachtet. Bei dieser Konzentration, für Meerschweinchen ermittelte SCHÄFER 18 Vol.% CO_2, dominiert die narkotische Wirkung der Kohlensäure und unterdrückt die nervalen Gegenregulationen, die sonst hauptsächlich in einer Hyperventilation bestehen. Dagegen wurde bei den Konzentrationen von 2,5 - 5 Vol.% CO_2 keine eigentliche

Dämpfungsphase beobachtet. Die Tiere hyperventilierten weiter und blieben so während des ganzen Versuches in der Abwehrphase. Ähnliche Feststellungen wurden bei 3 Vol.% CO_2 bei Meerschweinchen gemacht (309).

Wesentliche Unterschiede im allgemeinen Verhalten zwischen männlichen und weiblichen Ratten konnten wir nicht feststellen. Lediglich die unterschiedliche Narkosefestigkeit - männliche Ratten brauchten häufig das Doppelte des Narcoticums - bei Männchen und Weibchen konnte bei den Nembutalnarkosen exakt nachgewiesen werden. Hierauf hatten FARRIS und GRIFFITH (75) aufmerksam gemacht, auch BÜCHERL und SCHWAB (40) konnten dies bei ihren Experimenten bestätigen.

Das Allgemeinbefinden der Ratten, die während des ganzen Versuches eine 2 % ige Bicarbonatlösung tranken, war deutlich besser. Das konnte durch die bessere Gewichtsentwicklung (siehe Abb. 15), besonders in der Konzentrationsgruppe von 15 Vol.% CO_2, bestätigt werden.

Die unter der Einwirkung von hohen CO_2 - Konzentrationen (ab 15 Vol.% CO_2) gesetzten morphologischen Schäden sind nicht unbedingt irreversibel, sondern können unter Normalbedingungen wieder weitgehend ausgeglichen werden. SCHÄFER und Mitarbeiter (309) fanden bei der Überführung von Meerschweinchen aus hohen CO_2 - Konzentrationen in Normalluft eine rasche Wiederherstellung der nervalen Funktionen und eine langsame (Tage - Wochen) Normalisierung der gesetzten Anpassungsveränderungen (Bicarbonat, Erythrocyten u.a.). Auch die 2 - stündige Herausnahme der Tiere während der Fütterung (309) zeigt, daß die plötzliche Überführung aus hohen CO_2 - Konzentrationen ohne besondere Störungen oder Gefährdungen, zu mindestens für Meerschweinchen und Ratten, möglich ist.

Auch wir konnten einige Ratten, die schon ein feuchtes Fell auf der Bauchseite bekommen hatten, was ja als Zeichen der Dekompensation erkannt wurde, durch Herausnahme und Haltung in Normalluft retten.

Das Feuchtwerden des Fells auf der Bauchseite der Ratten wird durch die allgemeine Kraftlosigkeit (die Tiere putzen sich nicht mehr gründlich) und die Herabsetzung der lokalen und allgemeinen Resistenz bedingt. Unterstützend wirkt die durch den Hydrämieeffekt bei chronischer Hypercapnie (MALORNY, 220) hervorgerufene Blutausschwemmung aus den Organen des Splanchnicusgebietes und der Bauchhaut.

In Einzelfällen, wie schon ausgeführt wurde, konnten wir allerdings doch bei der Herausnahme von Ratten aus den Kammern mit 20 Vol.% CO_2 schwere Störungen im Allgemeinbefinden an der Frischluft, die beim Zurückbringen in die Versuchskäfige wieder reversibel waren, feststellen.

Bei umfangreichen Untersuchungen an zahlreichen Tierarten (Hunde, Kaninchen, Katzen, Meerschweinchen, Ratten, Enten, Hühner, Tauben u.a.) beobachtete ALBITZKY (3) bei der Herausnahme der Tiere aus Kammern mit einer unterschiedlich hohen Kohlendioxydatmosphäre (Einwirkung von 5 - 20 Vol.% CO_2 für mehere Stunden) eigenartige Erregungszustände der Tiere und in einigen Fällen auch tödliche Komplikationen. Bei einer langsamen Ausschleusung konnte das Eintreten dieser Ereignisse verhindert werden. Auch LOEWY (211) berichtete über das Auftreten von Krämpfen bei der Ratte beim Übergang von kurzfristiger (20 Minuten) Einwirkung hoher CO_2 - Konzentrationen (25 - 80 Vol.% CO_2) zur Frischluft.

Ähnliche Beobachtungen wurden auch schon bei Versuchen mit hohen Sauerstoffkonzentrationen gemacht. Sie können hier herangezogen werden, da wir durch die Untersuchungen von zahlreichen Autoren (PICHOTKA, 270; KÜHN, 181; LIEBEGOTT, 194; KÜHN und PICHOTKA, 182, 183, 271; KLOOS, MALORNY und WULF, 172; BECKER - FREYSENG und PICHOTKA, 19; MAURATH und HAUER, 225) wissen, daß die Hemmung des Kohlensäuretransportmechanismus bei der Sauerstoffvergiftung sich zum wichtigsten Schädigungsmechanismus aufschwingt. So wurden bei der Einwirkung hoher Sauerstoffkonzentrationen Kohlensäuredrucke im arteriellen Blut von über 200 mm Hg festgestellt (19).

Schon SMITH (334) beschrieb 1899, daß Mäuse, die bei Sauerstoffspannungen von 70 - 80 Vol.% in das Stadium schwerer Dyspnoe gekommen waren, sofort starben, wenn sie an die Außenluft gebracht wurden. PICHOTKA (270) fand bei einem Meerschweinchen, welches er wegen Erschöpfung aus einer Kammer mit 80 - 96,5 Vol.% Sauerstoff nehmen wollte, daß es in Normalluft sofort umfiel und schrie, in der Kammer sich aber wieder ziemlich gut erholte. Der Autor macht vor allem die schweren Lungenveränderungen dafür verantwortlich, weshalb der O_2 - Bedarf des Tieres nur noch bei einem hohen Sauerstoffpartialdruck gedeckt wird. KÜHN (181) stellte unter ähnlichen Bedingungen eine Zunahme der elektrokardiographischen Veränderungen fest, die beim Wiedereinbringen in die Sauerstoffatmosphäre wieder rückbildungsfähig waren.

Bei den CO_2 - Tieren könnte man annehmen, daß die Veränderungen des Atemzentrums schon soweit fortgeschritten waren, daß es nur noch ein hoher CO_2 - Partialdruck erregen kann. Daneben wäre aber auch noch ein anderer pathogenetischer Mechanismus zu diskutieren. Es ist bekannt, daß sich der Kreislauf sehr rasch an die Tonisierung durch die Kohlensäure gewöhnt. Es kommt zu einem Blutdruckanstieg, der nach GOLLWITZER - MEIER (97) durch eine Erregung des Vasomotorenzentrums im Sinne einer Pressorenreizung bedingt ist. Das plötzliche Herausnehmen aus der CO_2 - Atmosphäre bedingt den Wegfall des " Tonisierungsfaktors " - es kommt zum Schock. Schließlich wäre noch die Entstehung einer akuten Alkalose durch rasches Abrauchen der Kohlensäure und der dadurch bedingten Freigabe der erhöhten Alkalibestandteile denkbar.

Nicht zuletzt wäre bei diesem Mechanismus auch an Verschiebungen des Kalium/Calcium Quotienten zu denken, was zu erheblichen funktionellen Störungen, besonders der Myocardkontraktionen, führen kann. Unter diesem Gesichtspunkt unternahmen 1952 BROWN und MILLER (38) detaillierte elektrokardiographische und hämodynamische Herzuntersuchungen bei Hunden, die 2 Stunden ein Gemisch von 30 Vol.% CO_2 und 70 Vol.% O_2 geatmet hatten. Beim plötzlichen Übergang zur Luftatmung kam es

bei den Hunden zu ventrikularen Extrasystolen, Kammertachykardie und Kammerflimmern. Von 15 Hunden starben 11 innerhalb von 2 - 10 Minuten nach Herausbringen aus der Kohlendioxydatmosphäre. Bei einer langsamen Ausschleusung fanden die Autoren ebenfalls keine Veränderungen.

Auf Grund dieser vielfältigen patho - physiologischen Möglichkeiten ist eine eindeutige Entscheidung über den ursächlichen Mechanismus dieses Phänomens nicht zu treffen. Am wahrscheinlichsten ist m.E. ein komplexes Zusammenwirken der geschilderten möglichen patho - physiologischen Ursachen.

Die Ursache des beobachteten Frösteln der Ratten konnte nicht in einer erniedrigten Raumtemperatur (sie lag zwischen 23° und 25° C) liegen. Es entstand nun die Frage, ob für die Kälteempfindungen der Ratten eine spezifische Wirkung des Kohlendioxyds anzunehmen ist, oder ob dieser Effekt lediglich durch die allgemeinen Wirkungen des Kohlendioxyds seine Erklärung findet.

ALBITZKY (3) machte schon 1912 auf einen Abfall der Körpertemperatur bei Kohlendioxydeinwirkung aufmerksam. »INTERSTEIN (356) beschrieb einige Jahre später in seinem Narkoselehrbuch den Körpertemperaturabfall bei Fröschen während eines Aufenthaltes in 25 Vol.% CO_2. 1922 beobachtete BINSWANGER (24) bei Kaninchen, Katzen und Hunden, die er Gasgemische mit Konzentrationen von 7 - 20 Vol.% CO_2 atmen ließ, ein Absinken der Körpertemperatur um 2° - 3° C. In seiner Monographie über: " Die Rolle der Kohlensäure im Innenleben des Organismus ", stellt BLUM (27) fest, daß schon geringe Mengen CO_2 die Körpertemperatur der Versuchstiere senken. Diese Senkung ist unabhängig von den Beeinflussungen des Stoffwechsels durch Kohlendioxyd. Es konnte weiterhin beobachtet werden, daß auch trotz Organausschaltungen, wie Schilddrüse, Epithelkörperchen, Hypophysenvorderlappen oder Nebennierenabtragung, der die Temperatur erniedrigende Einfluss des CO_2 eine regelmäßige Erscheinung blieb. Daraus folgerte BLUM, daß das Kohlendioxyd seinen Einfluss nicht über Stoffwechselvorgänge ausübt, sondern

direkt auf ein die Körperwärme regulierendes vegetatives Zentrum. Diesem vegetativen " Abkühlungszentrum " schreibt er eine große Empfindlichkeit und eine eng umschriebene Lokalisation zu.

HENSEL (133) fiel bei Kältebelastungsversuchen, die er an Menschen durchführte, auf, daß die meisten Versuchspersonen in einer 3 Vol.% CO_2 - haltigen Raumluft ein außergewöhnlich starkes Kältezittern zeigten. Auch das subjektive Kälteempfinden wurde unter Kohlendioxyd stärker. Die Frage nach der peripheren oder zentralen Beeinflussung der Hauttemperatur entschied er durch folgendes Experiment. Er ließ die Versuchspersonen CO_2 einatmen, wenn im Kälteversuch eben ein leichtes Frösteln und Frostschaudern einsetzte. Es trat jetzt fast schlagartig ein starkes Kältezittern auf, worin er den Beweis für die zentrale Natur dieses Effektes sieht.

Gemische von 10 - 12 Vol.% CO_2 ließen MATTHES und FALK (224) ihre Versuchspersonen atmen. Dabei kam es an den Ohren, Fingern und Zehen zu einer Abnahme des Blutgehaltes, was mit einem starken Absinken der Hauttemperatur verbunden war. Am Kopf kam es dagegen zu einem Temperaturanstieg, der durch eine Mehrdurchblutung bedingt war. Auf Grund dieser Untersuchungen wäre man geneigt, die Senkung der Temperatur durch Kohlendioxyd lediglich durch die Einflussnahme auf den peripheren Kreislauf zu erklären. SCHINDEWOLF und WEIGMANN (315) fanden unter Einwirkung von CO_2 ebenfalls einen Abfall der Hauttemperatur und erklärten diesen durch eine Anlähmung der Kaltrezeptoren.

Auch REIN und OTTO (285) stellten bei ihren Kohlendioxydversuchen eine Senkung der Körpertemperatur fest. Ihrer Meinung nach greift das Kohlendioxyd entscheidend in die Wärmeregulation ein. Diesen Mechanismus versuchten sie durch die Wirkung der Kohlensäure auf den Kreislauf zu erklären. So gibt es nach REIN und OTTO eine Konzentration von CO_2 im Blute, welche zunächst noch nicht die Notfallsfunktion der Drosselung und Arbeitsunterbindung im arbeitenden Muskel hervorruft, aber bereits an anderen Stellen im Sinne einer Einschränkung der lokalen Durchblutung (vielleicht auch des

Stoffwechsels) wirksam wird. Sie konnten nachweisen, daß bei CO_2 - Spannungen, die noch nicht Blutdruck und Atmung beeinflussen, zunächst die Wärmeabgabe des Muskels eingeschränkt wird. Es sinkt die arterio - venöse Temperaturdifferenz, die im Sinne einer Stoffwechselsenkung gedeutet werden muß. Die Durchblutungsdrosselung und die Einschränkung der Wärmeabgabe sind Vorgänge, die unabhängig voneinander ablaufen.

Als " Notfallsfunktion " muß nach der Auffassung von REIN und OTTO die Tatsache betrachtet werden, daß höhere CO_2 - Gaben auch im tätigen Muskel zu einer Drosselung des Blutstromes und damit zu einer Unterbindung des Arbeitsstoffwechsels führen. Die Kohlensäure rückt damit zum empfindlichsten Faktor für die Blutverteilung auf. Über diese Funktion wird ihr wärmeregulatorischer Einfluss, der alle anderen Umstellungen an Wertigkeit übertrifft und sich unter allen Umständen zu behaupten versucht, erklärt.

Schließlich muß hier auch noch die Beobachtung von BECKER - FREYSENG und PICHOTKA (19) erwähnt werden, die bei ihren Versuchen mit Sauerstoffüberdruck eine deutliche Temperatursenkung feststellten, die sie als Ausdruck für Veränderungen im Stoff- und Energiestoffwechsel betrachteten. Auch diese Temperatursenkungen basieren wahrscheinlich auf einem erhöhten Kohlensäuregehalt, welcher durch die Störung der Kohlensäuretransportfunktion bei der Sauerstoffatmung bedingt ist.

Fassen wir unsere Ausführungen über die Rolle des Kohlendioxyds bei der Regulierung der Körpertemperatur zusammen, so läßt sich abschließend feststellen: Es kann als feste Tatsache gelten, daß die Körper- und Hauttemperatur beim Menschen und beim Tier in einer Kohlendioxyd enthaltenden Atmosphäre absinkt. Bei der Frage des patho - physiologischen Ansatzpunktes stehen sich im wesentlichen die Auffassungen von BLUM und REIN gegenüber. Während Ersterer eine Einflussnahme über ein zentrales vegetatives " Abkühlungszentrum " annimmt, glaubt REIN die Temperatursenkung mit den Veränderungen im peripheren Kreislauf erklären zu können.

Wie unsere Gasanalysen nach SCHOLANDER zeigten, war die Sauerstoffkonzentration in den Versuchskäfigen durchschnittlich um 1 - 2 Vol.% erniedrigt. Es ergibt sich nun die Frage, ob diese Erniedrigung schon im Sinne einer chronischen Hypoxie zu bewerten ist, so daß die Ergebnisse nicht mehr als Ausdruck einer reinen Kohlensäurebelastung gewertet werden können. Dies muß entschieden verneint werden. Einer so geringfügigen Erniedrigung kommt noch keine selbstständige pathogenetische Bedeutung zu (BÜCHNER, 45).

In Sonderheit muß dies auch gerade für die Bedingungen einer erhöhten CO_2 - Spannung abgelehnt werden. Im Gegenteil, die Bedingungen für die Sauerstoffversorgung der Gewebe werden bei erhöhter arterieller CO_2 - Spannung günstiger. Dieses Phänomen wird in der Literatur allgemein als BOHR - Effekt bezeichnet. Dieser Effekt wurde von zahlreichen Autoren bestätigt (BOHR, 29; REIN, 284; MALORNY, 221; MATTHES und FALK, 224; SCHÄFER, 306; u.a.).

In Paralleluntersuchungen mit der gleichen Versuchsanlage kontrollierten MÜLLER (247) und CZOSSEK (57) die Gasspannungen im Organismus mit Hilfe des Pneumoperitoneums. Die pO_2 - Werte bei den Ratten aus 15- und 20 Vol.% CO_2 waren stets mehr oder weniger deutlich erhöht, in keinem Fall aber erniedrigt. Es ist somit erwiesen, daß die Sauerstoffversorgung unserer Versuchstiere trotz der geringen Erniedrigung in der Einatmungsluft normal war, und daß somit die gefundenen Veränderungen nicht durch eine chronische Hypoxie verstärkt oder verfälscht wurden, sondern nur allein durch die Kohlensäure bedingt sind.

Abschließend soll als Sonderform des Allgemeinverhaltens die Atmung der Ratten besprochen werden. Wie schon angedeutet, spiegelt sie in präziser Weise den Wechsel zwischen nervöser Gegenregulation und humoraler Anpassungsreaktion wieder. Dies wurde bei unseren Versuchstieren in 8-, 10- und 12 Vol.% CO_2 deutlich. Die anfängliche durch Frequenzzunahme bedingte Hyperventilation wurde nach 3 - 4 Tagen aufgegeben und von

einer Atmung mit normaler Frequenz (durchschnittlich 86/min) aber etwas vertiefter Inspiration abgelöst. Das oft beobachtete Aufstützen mit den Vorderpfoten auf dem Rücken eines anderen Tieres ist wohl durch die dadurch verstärkte Einsatzmöglichkeit von Atemhilfsmuskeln zu erklären.

Ab 15 Vol.% CO_2 kam es dagegen nicht mehr zu einer primären Frequenzzunahme, eher zu einem geringen Abfall. Doch hatten wir den Eindruck, daß die einzelnen Atemzugvolumina größer waren. Bei Ratten muß somit schon ab 15 Vol.% CO_2 mit dem Einsatz der narkotischen Wirkung der Kohlensäure, speziell für die Atmung, gerechnet werden. SCHÄFER und Mitarbeiter (309) fanden bei ihren Meerschweinchen noch bis zu 18 Vol.% CO_2 eine anfängliche Hyperventilation. Erst nach dieser Konzentration ergriff die narkotische Wirkung der Kohlensäure die tieferen Abschnitte des ZNS, so daß die Tiere nicht mehr mit einer Hyperventilation reagieren konnten.

Unsere Befunde stimmen dagegen gut mit den Beobachtungen von BINSWANGER (24) und EICHENBERGER (68) überein. Die Atmung der von BINSWANGER untersuchten Kaninchen ging unter dem Einfluss von CO_2 - Konzentrationen von 14 - 20 Vol.% von ihrer normal über 100 betragenden Frequenz, Unregelmäßigkeit und Oberflächlichkeit in einen völlig regelmäßigen, vertieften Atemrythmus mit einer Frequenz zwischen 70 - 90 in der Minute über. Auch von EICHENBERGER wurde der primäre Frequenzabfall bei der Atmung des Kaninchens unter dem Einfluss einer CO_2 - Konzentration von 15 Vol.% bestätigt.

Besonders charakteristische Atmungsformen, wie sie z.B. von LUEKEN und TIMM (215) bei der kurzfristigen Einwirkung von 35 - 50 Vol.% CO_2 beschrieben und als apneustische Atmungsform definiert wurden, oder im Sinne der von GÄNSHIRT, SEVERIN und ZYLKA (84) untersuchten Schnappatmung der Ratte, sahen wir bei unseren langfristigen Versuchen nicht. Nach SCHOEDEL (321) muß dies so gedeutet werden, daß die CO_2 - empfindlichen Chemoreceptoren im Atemzentrum noch auf den Kohlensäurereiz reagieren können. Die Schnappatmung tritt dann auf, wenn diese Receptoren ausgefallen sind. Sie muß

somit als ein primitiver Regulationsmechanismus bei rein reflektorischem Antrieb der Atmung aufgefaßt werden (SCHOEDEL).

Diese pathologische Atmungsform (Schnappatmung) haben wir nur bei sofortiger Einwirkung von 20 Vol.% CO_2 gesehen. KOBERT (174) hatte diesen Mechanismus, bei dem hohe CO_2 - Konzentrationen nach wenigen schnappenden Inspirationen zur sofortigen Lähmung führen, schon 1906 beschrieben. Ihr Auftreten konnte in unseren Versuchen durch das langsame " Einschleusen " verhindert werden.

Der von SCHÄFER, STORR und SCHEER bei 12 Vol.% CO_2 noch einmal beobachtete Umschwung der Atmung im letzten Drittel der Versuchszeit, bei dem die ruhige, tiefe und weniger forcierte Atmung von einer apneustischen Atmung (abrupte und verlängerte Inspiration) abgelöst wurde, konnte von uns bei dieser und auch bei anderen Konzentrationen nicht beobachtet werden. Das Auftreten dieser pathologischen Atmungsform bei Meerschweinchen muß als späte Dekompensation, die das Zusammenbrechen der Anpassungsreaktion - im wesentlichen Verminderung der Bicarbonatrückresorption durch zunehmende Niereninsuffizienz - anzeigt, gedeutet werden.

Auch wir hatten diesen Zusammenbruch bei einigen Ratten aus 20 Vol.% CO_2 zwei bis sechs Tage vor dem Versuchsende gesehen. Wir konnten für die vorzeitig gestorbenen Ratten durch Blutuntersuchungen (Standardbicarbonat) und histologische Nierenuntersuchungen (LESCH) das Nierenversagen bestätigen. Nur wurde diese Dekompensation in der humoralen Anpassungsphase nicht durch das Auftreten einer erneuten Veränderung der Atmungsform, sondern durch die hochgradige körperliche Unterentwicklung und das Feuchtwerden des Fells auf der Bauchseite der Tiere, angezeigt.

Auf Grund dieser Befunde kann man abschließend feststellen, daß die Veränderungen des Atemtypus den Wechsel zwischen nervöser Abwehrphase und humoraler Anpassungsphase, bei unseren Versuchen für die Konzentrationen von 8 - 12 Vol.% CO_2, deutlich anzeigen. Bei niederen Konzentrationen bis zu 5 Vol.% CO_2

bleibt die Hyperventilation als Ausdruck der nervösen Abwehrphase bis zum Versuchsende erhalten. Bei höheren Konzentrationen (15 - 20 Vol.% CO_2) ist die anfängliche vertiefte, ruhige Atmung Ausdruck der sofortigen Anpassung der Atmung an die zentral narkotische Wirkung der Kohlensäure.

Die zunehmenden pathologisch - anatomischen Lungenveränderungen und die Änderung der Empfindlichkeit des Atemzentrums gegen den Kohlensäurereiz sind diespezielle Ursache für den Umschwung des Atemtypus. Für die Empfindlichkeitsänderungen des Atemzentrums machen wir vorwiegend den hohen CO_2 - Partialdruck verantwortlich. Ein Abfall der Sauerstoffspannung und Änderungen des pH - Wertes können, wie in der theoretischen Einführung gezeigt wurde, ebenfalls die Empfindlichkeit des Atemzentrums beeinflussen. Sie können aber nicht wesentlich in Erscheinung getreten sein, da aufgetretene Änderungen der aktuellen Reaktion weitgehend durch die Erhöhung des Standardbicarbonates kompensiert wurden. Die Sauerstoffspannung war im Organismus unserer Tiere ebenfalls nicht erniedrigt. Das trifft in Sonderheit für das Gehirn und den Hirnstamm zu, denn dies ist eine entscheidende Voraussetzung für die Größenzunahme des Gehirns, wie sie von SCHMIDT (319) bei chronischer CO_2 - Belastung gefunden wurde.

b) Diskussion der Körpergewichtsveränderungen und des Futter- und Wasserverbrauches

Unsere Ergebnisse zeigen, daß der Grad der Beeinflussung der Körpergewichtsentwicklung bei chronischer CO_2 - Belastung von der Höhe der Kohlendioxydkonzentration abhängig ist. Im Gegensatz zu den bisher in der Literatur beschriebenen Versuchen (27; 309) haben wir gerade die Entwicklung des Körpergewichtes und der Organgewichte unter dem Einfluss einer chronischen CO_2 - Belastung studiert. Aus diesem Grunde wurden von uns, gestützt auf die Angaben und Erfahrungen von HÖLSCHER

und Mitarbeiter (155) und FARRIS und GRIFFITH (75), jugendliche Weiße Ratten in einem solchen Entwicklungsstadium in den Versuch genommen, von dem unter Normalbedingungen ein Gewichtszuwachs von mindestens 50 Gramm in 14 Tagen zu erwarten war. Die Unterschiede im Vergleich zu den CO_2 - Ratten wurden unter solchen Voraussetzungen viel deutlicher.

Jugendliche Weiße Ratten sind nach unseren Erfahrungen für chronische CO_2 - Belastungsversuche besser geeignet als erwachsene, zumal wir im Gegensatz zu HOLST (156), der in seinen CO_2 - Versuchen jugendliche Weiße Mäuse viel weniger tolerant gegen Kohlensäure als erwachsene fand, ein ähnliches Verhalten bei der Weißen Ratte nicht feststellen konnten.

In der Arbeit von SCHÄFER und Mitarbeitern (309) finden sich nur wenige Angaben über das Verhalten des Körpergewichtes der erwachsenen Meerschweinchen. So berichten sie, daß in 12 Vol.% CO_2 die Meerschweinchen ihr Gewicht auf dem Normalniveau halten konnten. Ganz allgemein muß man daraus schließen, daß bei ausgewachsenen Tieren sich Gewichtsschwankungen nicht so deutlich demonstrieren lassen.

Bei einer Konzentration von 3 Vol.% CO_2 fanden die Autoren (309) bei langdauernder Einwirkung einen anfänglichen Gewichtsabfall und danach eine Anpassung auf einem herabgesetzten Niveau. Wir fanden dagegen bei den niederen Konzentrationen im Versuch A (siehe Abb. 12) sowohl bei 2,5 - als auch bei 5 Vol.% CO_2 einen Gewichtsanstieg, der mit 35,3 % bei 2,5 Vol.% CO_2 am höchsten war, und der den Zuwachs der Kontrolltiere sogar um 21,9 % übertraf. Dieser Befund verdient besondere Beachtung, weil die gefundenen Unterschiede sich statistisch gut sichern ließen (siehe Tab. 2, Seite 70). Trotzdem bedarf es zu einer endgültigen Abklärung dieser wichtigen Frage noch weitere Untersuchungen, weil die Zahl von 4 Tieren je Kollektiv für eine bindende Aussage zu klein ist.

Wir glauben allerdings nicht, daß dieser Zuwachs im Sinne eines spezifischen CO_2 - Effektes, z.B. durch eine verbesserte O_2 - Versorgung der Gewebe und Muskeln auf Grund des bei diesen Konzentrationen besonders wirksamen Bohreffektes, zu erklären

ist, sondern wir werten diesen Gewichtszuwachs nur als Ausdruck eines exogenen Trainingsreizes. Auch das Verbleiben in der Abwehrphase während des ganzen Versuches spricht für die letztere Erklärung.

Bei den Tieren aus den CO_2 - Konzentrationen von 10 - 12 Vol.% ist während der Abwehrphase noch eine rasche Gewichtssteigerung zu beobachten. Dies wird besonders im Versuch B (Abb. 13, Seite 71) deutlich, wo der Gewichtsanstieg mit den Kontrolltieren in den ersten vier Tagen nahezu Schritt hält, während in der dann folgenden humoralen Anpassungsphase bei 10 - und 12 Vol.% CO_2 das Körpergewicht nur noch langsam ansteigt, und bei 20 Vol.% CO_2 mit zunehmender Dekompensation kontinuierlich abfällt.

Wie gut die Kompensationsmechanismen entwickelt wurden, und wie stark das Wachstumspotential der jugendlichen Weißen Ratte sein muß, geht allein daraus hervor, daß bis auf eine Ausnahme (Versuch D ohne $NaHCO_3$ in 15 Vol.% CO_2) alle Kollektive in 10 - und 15 Vol.% CO_2 noch einen beträchtlichen Gewichtszuwachs erzielen konnten (vergleiche Tab. 4, Seite 76). Bei 15 Vol.% ist dieser jedoch erheblich geringer als bei 10 Vol.% CO_2. Bei der letzten Konzentration ist dieser jedoch teilweise noch so hoch, daß man bei alleiniger Betrachtung kaum einen entwicklungshemmenden Effekt annehmen könnte. Erst der ständige Vergleich mit der normalen Entwicklung in diesem Zeitabschnitt zeigt den starken entwicklungshemmenden Einfluss ab 8 Vol.% CO_2 und seine Zunahme mit steigenden CO_2 - Konzentrationen (vergleiche Abb. 16, Seite 77).

In erster Linie wird hiervon die Skelettmuskulatur betroffen. Die ungenügende Nahrungszufuhr und die z.T. nicht mehr kompensierte acidotische Stoffwechsellage bewirken einen verstärkten Abbau von Muskeleiweiß. Der durch diesen Proteinkatabolismus hervorgerufene Muskelschwund wird somit zum wichtigsten Faktor für das vergleichsweise hohe Untergewicht.

Während bei akuten CO_2 - Versuchen die Muskulatur neben dem ZNS und dem Herzmuskel zu den schutzbedürftigen Geweben I. Ordnung gehört, und durch die vorrangige Zufuhr von Basen

vor der Säuerung geschützt wird (MALORNY, 220), ist dies m.E. bei chronischen CO_2 - Belastungen nicht mehr der Fall. Da eine Entfernung aus der für den Organismus gefährlichen Atmosphäre nicht mehr gelingt (Käfig !), verliert die Muskulatur ihre Bedeutung als wichtiger Träger der Notfallsfunktion und wird teilweise geopfert. ZNS und Herzmuskel werden dagegen weiter geschützt und vorrangig entwickelt.

Der prozentuale Gewichtszuwachs vom Anfangs- zum Endgewicht ist bei 20 Vol.% CO_2 in jedem Fall am geringsten. Nur im Versuch C ist er positiv, dagegen ist bei den drei anderen Kollektiven ein Gewichtsabfall von -12,9 % im Versuch B, -8,2 % im Versuch D ohne $NaHCO_3$ und -18,1 % im Versuch D mit $NaHCO_3$ eingetreten. Der Anstieg von 3 Kurven in Abb. 16 (Seite 77) resultiert nur bedingt aus einem echten Unterschied der Gewichtsentwicklung bei 15 - und 20 Vol.% CO_2. Die Gewichtstabellen im Anhang zeigen, daß das Durchschnittsgewicht am Versuchsbeginn bei 20 Vol.% CO_2 etwa bei 100 Gramm lag und damit etwa 25 Gramm höher als bei den Kollektiven aus 15 Vol.% CO_2 (Versuch C Weibchen, Versuch D ohne und mit $NaHCO_3$).

Auf Grund der Erfahrungen im Versuch B - hier waren 4 Ratten schon am 11. Versuchstag gestorben - hatten wir doch die schwersten Tiere aus einem Wurf in die Konzentration mit 20 Vol.% CO_2 genommen. Mit Ausnahme des Versuches C starben aber auch im Versuch D bei 20 Vol.% CO_2 einige Ratten vor dem Versuchsende. Das zeigt, daß auch bei den Ratten konstitutionelle Unterschiede im Verhalten gegenüber hohen CO_2 - Konzentrationen, allgemein, verschieden große Widerstandsfähigkeit gegen " Stress - Situationen ", bestehen müssen.

Ein gewisser Unterschied zugunsten des durchschnittlichen Körpergewichtes bei 20 Vol.% CO_2 ist aber auch dadurch bedingt, daß bei 15 Vol.% CO_2 alle Ratten überlebten und so das Durchschnittsgewicht gedrückt wird, während bei 20 Vol.% CO_2 nur die kräftigsten Ratten überlebten, so daß wir es hier im gewissen Maße mit einer natürlichen Auslese (DARWIN, 58) zu tun haben.

Die Ergebnisse bei der vergleichsweisen Untersuchung von Männchen und Weibchen im Versuch C zeigt die Abb. 14 (S. 72) und die Tab. 3 (S. 73). Letztere zeigt, daß die Männchen sowohl unter Normalbedingungen als auch in der mit Kohlendioxyd angereicherten Raumluft einen größeren prozentualen Gewichtszuwachs erzielen, als Weibchen aus dem gleichen Wurf. Der tatsächliche Differenzbetrag, verglichen mit dem Endgewicht der Kontrolltiere, ist dagegen bei den Weibchen geringer.

Auf Grund dieses Untersuchungsmarterials ist es schwer, eine endgültige Entscheidung darüber zu treffen, ob nun die Männchen oder die Weibchen widerstandsfähiger gegen Kohlendioxyd sind. Der größere prozentuale Zuwachs würde für die Männchen sprechen. Die geringere Differenz der Endgewichte muß aber die Entscheidung zugunsten der Weibchen bringen, denn unter Normalbedingungen erreichten ja die männlichen Kontrolltiere das Endgewicht der weiblichen Ratten.

Für eine endgültige und entscheidende Klärung ist dieses Untersuchungsgut aber zu klein. Unter Normalbedingungen fanden HÖLSCHER, BÖCKH und HARDEGG (155) kein geschlechtsunterschiedliches Verhalten der Gewichtsentwicklung bei Ratten.

Falls unsere Vorstellungen über eine mögliche Resistenzerhöhung gegenüber hohen CO_2 - Konzentrationen durch Gaben von Natriumbicarbonat richtig sind, mußte sich ein solcher Effekt besonders deutlich im Verhalten der Entwicklung des Körpergewichtes zeigen. Für den Konzentrationsbereich von 15 Vol.% CO_2 konnte dies auch mit einem Unterschied von 11 % zugunsten der Ratten mit Bicarbonat im Trinkwasser signifikant bestätigt werden.

Die zu prüfenden und festgestellten Unterschiede im Versuch C zwischen Männchen und Weibchen und im Versuch D ohne und mit $NaHCO_3$ im Trinkwasser waren aber nie erheblich. Auch blieben die Relationen zwischen den einzelnen CO_2 - Konzentrationen ohne Ausnahme erhalten.

Im Interesse der statistischen Auswertung eines größeren Zahlenmarterials entschlossen wir uns deshalb, die Versuche C und D unter Vernachlässigung der in ihnen enthaltenen Teil-

fragestellungen zusammenzufassen. Dieses Vorgehen erschien uns auch für die statistische Beurteilung der Organgewichte und des Standardbicarbonates gerechtfertigt. Die Unterschiede zwischen Männchen und Weibchen im Versuch C und die zwischen mit und ohne Bicarbonat im Trinkwasser im Versuch D in den einzelnen Kohlendioxydkonzentrationsbereichen sind letztlich doch so gering, daß die generellen Unterschiede zwischen Kontrolltieren und den einzelnen Kohlendioxydkonzentrationsgruppen (10-, 15- und 20 Vol.% CO_2) durch eine solche Zusammenfassung nicht beeinflußt werden.

Das Ergebnis für das Körperendgewicht zeigte die graphische Darstellung in Abb. 17 auf Seite 78.

Zusammenfassend können wir also feststellen, daß die Weiße Ratte in der Wachstumsperiode die Anpassung an einen längeren Aufenthalt in einer Atmosphäre mit einem hohen CO_2 - Partialdruck (ab 60 mm Hg pCO_2) mit einer statistisch gesicherten Unterentwicklung des Körpergewichtes erkaufen muß.

Die mangelnde Körperentwicklung der CO_2 - Ratten mußte zwangsläufig auch mit einer im Vergleich zu den Kontrolltieren quantitativ verminderten Futteraufnahme verbunden sein. Das konnte durch die vorliegenden Untersuchungen bestätigt werden. Die Abb. 7 - 11 (Seite 65 - 67) zeigen, daß in den Versuchen B, C und D, bis auf eine Ausnahme (Versuch C Weibchen), mit steigenden CO_2 - Konzentrationen der Futterverbrauch abnimmt. Wäre dies nicht der Fall, dann müßten irgendwelche Resorptions- bzw. Nahrungsverwertungsstörungen unter der Einwirkung des Kohlendioxyds aufgetreten sein. Letzteres kann somit für CO_2 - Versuche verneint werden, zumal sich auch in der Literatur keine entsprechenden Hinweise fanden.

Der Unterschied im Futterverbrauch zwischen den Kontrolltieren und den Ratten aus 10 Vol.% CO_2 ist sehr groß. So fraßen die CO_2 - Tiere aus diesem Konzentrationsbereich teilweise nur die Hälfte. Bei den Konzentrationen von 20 Vol.% CO_2 beträgt

in einigen Kollektiven (Versuch B und Versuch D ohne $NaHCO_3$) nur noch etwa 1/3 des Futterverbrauches der Kontrolltiere.

Bei den niederen CO_2 - Konzentrationen im Versuch A (siehe Abb. 6, S.65) steigt dagegen der Futterverbrauch an, was ja auch nach der durchschnittlichen Gewichtszunahme der Tiere aus 2,5 - und 5 Vol.% CO_2 zu erwarten war.

Nach diesen Ergebnissen hat es den Anschein, daß wir bei alleiniger Betrachtung des Futterverbrauches die von SCHÄFER und Mitarb. (309) erhobenen Befunde über die Nahrungsaufnahme des erwachsenen Meerschweinchens unter chronischer CO_2 - Belastung (3 - 12 Vol.% CO_2) nicht bestätigen können. Diese Autoren fanden eine Steigerung der Nahrungsaufnahme, so daß die Meerschweinchen häufig zum Teil mehr als das Doppelte fraßen. Erst wenn man sich daran erinnert, daß Meerschweinchen ihren Flüssigkeitsbedarf ausschließlich über den Wassergehalt der aufgenommenen Nahrung decken, wird ein Vergleich zwischen der Nahrungsaufnahme von Ratten und Meerschweinchen unter den Bedingungen einer chronischen Kohlendioxydatmung sinnvoll. Es wurde schon erwähnt, daß normalerweise die Menge der Futter- und Flüssigkeitszufuhr bei der Weißen Laboratoriumsratte sich etwa die Waage halten. Diese Relation wird unter den Bedingungen der Atmung hoher Kohlendioxydkonzentrationen nicht mehr aufrecht erhalten. Während der Futterverbrauch mit steigenden CO_2 - Konzentrationen annähernd linear abnahm (siehe Abb. 30, S. 109), fallen die aufgenommenen Trinkmengen viel langsamer ab. Zwischen den Konzentrationsbereichen von 10 - 20 Vol.% CO_2 bleibt die durchschnittliche Wasseraufnahme in cm^3 nicht nur annähernd gleich, sondern steigt bei den höheren CO_2 - Konzentrationen noch gering an. Bringt man die durchschnittliche Menge der Futter- und Wasseraufnahme in eine prozentuale Beziehung, so wie wir das in Tab. 1 Seite 64 getan haben, dann findet man in nahezu allen Versuchsgruppen charakteristische Beziehungen. Mit steigenden CO_2 - Konzentrationen kommt es zu einem steigenden prozentualen Wassermehrverbrauch (siehe auch die graphische Darstellung in Abb. 30, S. 109).

Dieses gesteigerte Bedürfnis zur vermehrten Wasseraufnahme bei der Atmung hoher Kohlendioxydkonzentrationen erscheint uns als verständliche Maßnahme gegen die drohende Eindickung des Blutes. Diese Bluteindickung hatte NASSE (250) schon 1878 beschrieben, was neuerdings auch durch detaillierte Untersuchungen des Hämatokrit und des Hämoglobins (signifikante Anstiege beider während einer Hypercapnie) durch die Untersuchungen von RAMLO und BROWN (281) bestätigt wurde. Auch der von SCHÄFER und Mitarb. (309) gefundene Anstieg des Rest - N muß in diesem Zusammenhang erwähnt werden.

Nach unseren Befunden muß somit auch der von diesen Autoren (309) gefundene Futtermehrverbrauch der CO_2 - atmenden Meerschweinchen im Sinne des vermehrten Wasserbedarfes bei chronischer Kohlendioxydatmung gedeutet werden.

Auch das Saufen der 2 prozentigen Bicarbonatlösung läßt diese Beziehungen erkennen. Es kommt hier lediglich zu einem viel höheren prozentualen Mehrverbrauch, der aber auch schon bei den Kontrolltieren mit 61,8 % höher liegt, als bei den Wasser saufenden Ratten. Dieser Befund wird verständlich, wenn man bedenkt, daß die Tiere mehr von der Salzlösung trinken müssen, wenn sie ihren Bedarf an " freiem " Wasser decken wollen.

ACHELIS und NOTHDURFT (1) hatten nachgewiesen, daß Mäuse und Ratten Hauptfreßzeiten und motorische Aktivitätszeiten haben, die sich mit erstaunlicher Gleichförmigkeit bei gleichbleibenden Außenbedingungen wiederholen und als Ausdruck eines zentral - nervös gesteuerten Rhythmus gedeutet wurden. Die Hauptfresszeiten lagen zwischen 0 und 2 Uhr, was SARREITHER und RÖCKEL (305) durch ihre Untersuchungen zur Stoffwechselrhythmik der Ratten bestätigen konnten. Wir fanden, daß dieser Rhythmus durch die chronische Atmung von CO_2 - Luftgemischen bei der Futteraufnahme nicht unterbrochen wird. Dagegen nahmen die Kohlendioxyd atmenden Ratten während des ganzen Tages und der Nacht gleichmäßig verteilt Flüssigkeit zu sich. Dieses Verhalten weicht von dem unter Normalbedingungen, bei welchen die Ratten ebenfalls zwischen 0 und 2 Uhr nahezu ihren gesamten

Flüssigkeitsbedarf decken, ab und spricht ebenfalls für den erhöhten Wasserbedarf bei einer chronischen Hypercapnie.

c) Diskussion der Organgewichtsveränderungen

1. Herzgewichtsveränderungen

Die von uns gefundenen eindeutigen Zunahmen des absoluten und relativen Herzgewichts müssen im Sinne einer Arbeitshypertrophie aufgefaßt werden und sind als Ausdruck für die starke Beeinflussung des Kreislaufs durch das chronische Atmen von hohen Kohlendioxydkonzentrationen zu werten. Ein Vergleich mit den Untersuchungen von HÜGIN und VERZÁR (159) über die Arbeitshypertrophie des Herzens bei jungen und alten Ratten ergibt, daß die Kreislaufbelastung durch das Einatmen von hohen Kohlendioxydkonzentrationen über eine längere Zeit sehr groß sein muß. HÜGIN und VERÁR legten Ringe unterhalb des Zwerchfells von 0,6 - 0,8 mm Durchmesser um die Aorta, so daß das linke Herz einen größeren Widerstand überwinden mußte. Die mit dieser Methode erzielte Herzgewichtszunahme, ebenfalls auf 100 g Körpergewicht umgerechnet, betrug nach einer Woche nur 5 %. Sie steht damit in keinem Verhältnis zu den von uns gefundenen Zunahmen von durchschnittlich 28 - 32 % bei den CO_2 - Konzentrationen von 15 - 20 Vol.% CO_2. Leider wurden von uns keine Untersuchungen über das Verhalten des Trockengewichtes gemacht, so daß nicht sicher auszuschließen ist, daß die Gewichtszunahmen nur durch die Zunahme des Feuchtgewichtes, d.h. durch eine verstärkte Wassereinlagerung bedingt sein könnten. Ein solcher Mechanismus wäre auch nach den Untersuchungen HAMBURGER's (118, 119), der die Zellquellung bei Hypercapnie beschrieb, gut denkbar. Die gründliche histologische Durchuntersuchung der Herzen durch LESCH (190) und in einer parallelen Versuchsreihe durch v. ARNIM (5), hat aber gezeigt, daß die Gewichtszunahme auf eine echte Substanzzunahme zurückgeführt werden muß. Lediglich bei den Herzen

von den Ratten aus 20 Vol.% CO_2 trat eine deutliche Hyalinisierung auf, die wir als spezifische Wirkung der Kohlensäure deuten. Insgesamt waren die pathologisch - anatomischen Veränderungen jedoch gering und ausgedehnte Schädigungen fehlten. Zu dem gleichen Ergebnis kam auch ZINCK (367), der die Meerschweinchenorgane der Versuchsserie von SCHÄFER und Mitarbeiter (309) histologisch untersuchte. Diese gute Anpassungsfähigkeit des Herz- und Kreislaufsystems ist nach SCHÄFER deshalb ein wesentlicher Grund für das Überleben in einer hohen Kohlendioxydatmosphäre.

Die Wirkung erhöhter Kohlendioxydkonzentrationen auf das Herz- und Kreislaufsystem ist komplex. In einer umfangreichen Literatur sind die speziellen Einflüsse auf das Herz, auf die Gefäße des großen und kleinen Kreislaufs, auf das Blutvolumen, die Gehirndurchblutung und das Vasomotorenzentrum beschrieben. Nach einer Zusammenstellung von KILLIAN und WEESE (169) kommt es bei der Einwirkung von Kohlendioxyd bis zu einer Konzentration von 30 Vol.% zu einer Herzerweiterung, einer Vergrößerung des Schlagvolumens, einer Vermehrung der strömenden Blutmenge, einem erhöhten venösen Rückfluss, einer Erweiterung der Coronargefäße und einem Anstieg des Blutdruckes. Schließlich sieht Y. HENDERSON (131) in dem Kohlendioxyd einen wichtigen Faktor bei der Regulation der Herzschlagfrequenz. Von den aufgezählten Faktoren, die zum Teil auch alle gesondert experimentell untersucht wurden, wären die meisten schon allein in der Lage bei chronischer Einwirkung eine Herzhypertrophie zu entwickeln.

Die Blutdrucksteigerung bei künstlicher Anreicherung der Atmungsluft mit Kohlendioxyd wurde schon 1864 von THIRY (342) und ein Jahr später von TRAUBE (343) beschrieben. Später wurden diese Untersuchungen von HILL und FLACK (151), von ITAMI (162), PEARCE (267), BERNTHAL (215), REIN und OTTO (285) u.a. bestätigt und in quantitativer Hinsicht näher untersucht, Die genannten Autoren machten für den Blutdruckanstieg mehr die peripher gefäßverengernde Wirkung der Kohlensäure verantwortlich, während MATHISON (223) die Erregung des

Vasomotorenzentrums für den entscheidenden Mechanismus hielt. Darüberhinaus wurde aber auch über Experimente berichtet, bei denen eine gefäßerweiternde Wirkung von CO_2 an den peripheren Gefäßen gefunden wurde (BAYLISS, 18; HOOKER, 157, 158; GREMELS und STARLING, 103). Nach den umfangreichen Untersuchungen von FLEISCH, SIBUL und PONOMAREV (81) und REIN (283) kann CO_2 weder als rein gefäßerweiternder noch als rein gefäßverengernder Stoff angesehen werden. Kohlendioxyd kann viel mehr nach den gegebenen Verhältnissen erweiternd oder verengernd wirken. MEVES (241, 243) untersuchte den Einfluss der Kohlensäure auf die Gefäße der Froschlunge und unterstützte die diphasische Wirkungstheorie. Er unterteilte die Wirkung von CO_2 in eine " spezifische " CO_2 - Wirkung und eine Wirkung über die H^+ - Ionen. Danach ist die erschlaffende und gefäßerweiternde Wirkung durch den von der Kohlensäure hervorgerufenen H^+ - Ioneneffekt bedingt. Die kontrahierende und gefäßverengernde Wirkung von CO_2 kann nach seiner Interpretation dagegen nicht auf eine H^+ - Ionenwirkung zurückgeführt werden, sondern ist " spezifisch " für CO_2.

Die Zunahme des Schlagvolumens beim Tier und beim Menschen durch Einatmung von Kohlendioxyd wurde schon 1910 von JERUSALEM und STARLING (165) beschrieben. Die verbesserte Füllung des Herzens tritt nach KETCHAM, KING und HOOKER (168) sowie GROLLMAN (105) als Folge der Hyperventilation und der Erweiterung der Lungenarterien ein. GOLLWITZER - MEIER und BOHN (99) machten dafür die periphere Venenkonstriktion, welche das Blutangebot an das Herz erhöht, verantwortlich. Steigerungen des Herzschlagvolumens und Erweiterungen der Herzhöhlen wurden auch von PARADE (265, 266) bei Nachuntersuchungen der 50 geretteten Bergleute des Neuroder Unglücks festgestellt. Außerdem übt Kohlendioxyd auch einen stimulierenden Effekt auf die Nebennieren und das sympathische Nervensystem aus, so daß es zu einer vermehrten Ausschüttung von Adrenalin und auf diesem Wege zu einer Verbesserung der Herzleistung kommt (CANNON und HOSKINS, 49; NAHAS und CAVERT, 248).

In der Ausbildung der Herzhypertrophie bei chronischer Kohlendioxydatmung haben wir einen sinnvollen Anpassungsmechanismus zu erblicken, der etwa mit der Entwicklung der leistungsfähigen Sportherzen zu vergleichen ist. Die Verbesserung der Cronardurchblutung (REIN und OTTO, 285) bietet die Gewähr, daß der hypertrophierte Muskel auch ausreichend mit Nährstoffen versorgt werden kann. Die Hebung der Herzleistung auf ein höheres Niveau ist vor allem Voraussetzung für eine bevorzugte Blutzufuhr zum ZNS, welche nach HESS (138) von entscheidender Bedeutung für die Anpassung an hohe Kohlendioxydkonzentrationen ist. Die Bedeutung einer verbesserten Blutzufuhr und damit eines gesicherten Sauerstoffangebotes für das Gehirn und den Hirnstamm geht auch daraus hervor, daß die Regulation des cerebralen Blutflusses besonderen Gesetzen folgt, die speziell bei einer Hypercapnie wirksam werden. In vielen experimentellen Arbeiten (DONDERS, 64; HÜRTHLE, 161; BAYLISS und HILL, 17; BRONK und GESELL, 36; LENNOX und GIBBS, 187; SCHMIDT, C.F. und PIERSON, 317; GIBBS, F.A., E.L. GIBBS und LENNOX, 93; KLEIN, 170; REIVICH, 289 u.a.) wurde der Beweis erbracht, daß die Kohlensäure der wichtigste Regulator für den cerebralen Blutfluss ist und ein Anstieg des pCO_2 eine starke Vasodilatation der Gehirngefäße hervorruft. Die von SCHMIDT (319) gefundene Zunahme des relativen Gehirngewichtes von 1,6 g auf 2,3 g bei Ratten, die vom ersten Schwangerschaftstag und nach der Geburt noch 47 Tage einer CO_2 - Konzentration von 6,8 Vol.% ausgesetzt waren, muß u.a. ebenfalls durch die erhöhte cerebrale Durchblutung erklärt werden.

Weniger übersichtlich sind die kreislaufdynamischen Verhältnisse im kleinen Kreislauf bei chronischer CO_2 - Belastung, zumal die meisten Literaturangaben zu dieser Frage sich auf akute Kohlendioxydversuche, die z.T. ausschließlich mit isolierten Organen durchgeführt wurden, begründen. HESS (138), von EULER (74), GROSSE - BROCKHOFF (107) und NISELL (256, 257) halten eine Widerstandsabnahme im pulmonalen Gefäßsystem bei Anreicherung der Atmungsluft mit CO_2 für unbestritten.

BRETSCHNEIDER, BÜCHERL und FRANK (33) sahen bei Versuchen mit einem Herz - Lungen - Präparat bei Blähungen der Lunge mit zunehmender Blähung eine Abnahme des Widerstandes im kleinen Kreislauf. Derartige Lungenblähungen treten bei Kohlendioxydatmung auch am intakten Tier auf und sind nach VERZAR (345, 346) sogar eine " spezifische " CO_2 - Wirkung. Nach diesen Befunden müßte auch die Arbeit des rechten Ventrikels abnehmen.

Unter physiologischen Bedingungen bestehen sinnvolle Beziehungen zwischen Lungenbelüftung und Durchblutung (LÖHR, 213), die nach den Untersuchungen von v. EULER und LILJESTRAND (73) zu einer konstanten Einregulierung des Verhältnisses Lungendurchblutung / Lungenbelüftung führen. Dieser Parallelismus zwischen Zirkulationsgröße und optimalem Ventilationsvolumen geht aber bei der Einatmung von Kohlendioxyd verloren, worauf zahlreiche Autoren aufmerksam gemacht haben (BOOTHBY und SANDIFORD, 30; LILJESTRAND, 195; DOUGLAS und HALDANE, 66; GOLLWITZER - MEIER, 97, 98; u.a.). In den Lungen kommt es unter dem Einfluss einer langdauernden Kohlendioxydatmung zu einer Hyperämie, was von SCHULZ 1956 (324, 325) und BÜCHERL, KLOOS und WOLFF (43) elektronenmikroskopisch und lichtmikroskopisch für unsere Tiere von LESCH (190) und in ähnlichen Versuchen von CZOCZEK (57) und SCHMIDT (319) belegt wurde. Diese Hyperämie ist nach BINET und BOURLIÈRE (23) und NISSEL (256, 257) die Folge einer Kreislaufstörung, die durch eine Erschlaffung der Lungenarteriolen und eine Kontraktion der Lungenvenolen hervorgerufen wird. Die von den genannten Autoren beschriebenen staseartigen Bilder in den Capillaren der Lunge, die mit gequollenen Erythrocyten angefüllt sind, bewirken somit trotz geblähter Lunge eine Erschwerung der Arbeit für den rechten Ventrikel. Darüberhinaus bedeuten die von MECHELKE, NUSSLER und ULMER (227) und von LESCH beschriebenen Verquellungen der Media und Adventitia der Lungengefäße, die zu einer Versteifung der gesamten Gefäßwand führen können, hämodynamisch eine Widerstandserhöhung. Aber auch bei akuten respiratorischen Acidosen mit pCO_2 - Drucken von über 400 mm Hg konnten BÜCHERL und v. PRONDZYNSKI (44) bei ihren Hundever-

suchen einen Anstieg des Gefäßwiderstandes im kleinen Kreislauf von etwa 100 % feststellen. Erst bei weiterer Erhöhung auf CO_2 - Drucke von 700 mm Hg kommt es nach BÜCHERL (42) zu einer Widerstandsabnahme im Lungenkreislauf, was wieder auf das biphasische Verhalten der Kohlensäure hinweist.

Zusammenfassend kann man nach diesen Ergebnissen und Befunden feststellen, daß die patho - morphologischen und patho - physiologischen Veränderungen in der Lunge bei chronischer Atmung hoher Kohlendioxydkonzentrationen zu einer Widerstandserhöhung im Bereich der pulmonalen Strombahn führen, so daß auch die Anforderungen an das rechte Herz größer werden. Wir haben zwar keine getrennten Gewichtsbestimmungen des linken und rechten Herzens vorgenommen, doch kann aus den histologischen Untersuchungen geschlossen werden, daß auch eine Hypertrophie des rechten Ventrikels für die Herzgewichtsvergrößerung eine Rolle gespielt hat.

Die Vermehrung der zirkulierende Blutmenge unter den Bedingungen einer Hypercapnie ist ein weiterer Faktor, der die Entstehung einer Herzhypertrophie begünstigt. Auf die Beobachtung von NASSE (250) aus dem Jahre 1878, der eine Zunahme der Erythrocyten unter dem Einfluss von Kohlendioxyd feststellte, hatten wir schon hingewiesen. Nach MALORNY (220) kommt es bei einer chronischen CO_2 - Belastung zu einem Hydrämieeffekt, der auf eine reaktive Blutausschwemmung aus den Organen, insbesondere des Splanchnicusgebietes, zurückgeht. BREDNOW (zitiert bei MALORNY, 220) beobachtete im Tierexperiment bei der Einatmung von 9% CO_2 eine Vermehrung der zirkulierenden Blutmenge um 20 - 30 %. Die Steigerung betraf den Plasma- und Blutkörperchenanteil. Eine Vermehrung der Blutmenge und eine Zunahme der Hämoglobinkonzentration wurde auch bei der Beatmung von Menschen mit 5 Vol.% Kohlendioxyd von KROETZ (179) gefunden. Auch von BÜCHERL und KLOOS (41) wurde eine Bluteindickung bei Hypercapnie beschrieben.

Die im Versuch D mit $NaHCO_3$ erzielten höheren Gewichtsanstiege bei den Konzentrationen von 10 -, 15 - und 20 Vol.% CO_2 müssen

durch die großen Trinkmengen dieser Tiere erklärt werden. Es ist bekannt, daß die Zufuhr großer Flüssigkeitsmengen das Herz stark belasten kann (Münchener Bierherz).

Im Zusammenhang mit diesen Ergebnissen ist die Frage nach der Energetik und Leistungsfähigkeit der hypertrophischen Herzen von Interesse. Aufschlußreiche Untersuchungen zu diesem Problem wurden von BRETSCHNEIDER, BÜCHERL, FRANK und HUSTEN (34) gemacht. Die Autoren gewannen ihre hypertrophischen Herzen von Hunden, denen operativ eine Aortenstenose gesetzt wurde, mit der sie einem 3 - monatigen Lauftraining in einer Trommel ausgesetzt wurden. Die Energetik wurde am Herz - Lungen - Präparat mit einer spirometrischen Methode untersucht. Danach wurden die Größen O_2 - Verbrauch, Respiratorischer Quotient, Frequenz und venöse Druckdifferenz mit Hilfe der von dem englischen Mathematiker FISHER (78) in den Jahren 1920 bis 1930 entwickelten Varianzanalyse oder Streuungszerlegung, untersucht. Eine ausführliche Darstellung findet man bei BRETSCHNEIDER (32). Die statistische Auswertung ergab, daß die hypertrophischen Herzen mit ihrer Volumen- und Druckarbeit mit Sicherheit keine schlechteren Werte erzielten. Es ist anzunehmen, daß auch die mit Kohlendioxyd zur Hypertrophie gebrachten Herzen sich diesen Gesetzmäßigkeiten anschließen. Ob man allerdings bei den höchsten CO_2 - Konzentrationen mit einem den Herzmuskel spezifisch schädigenden Einfluß der Kohlensäure zu rechnen hat, ist noch weitgehend ungeklärt, doch unter Berücksichtigung der Befunde von BROWN und MILLER (38) sehr wahrscheinlich.

2. Lungengewichtsveränderungen

Die Lunge ist das Organ, welches sich bei Änderungen in der Zusammensetzung der Atemluft mit diesen zuerst auseinandersetzen muß. Grundlegende Untersuchungen über die Wirkung der Kohlensäure auf das Lungengewebe stammen von BALTISBERGER (12),

VERZÁR (345, 346), ENGELHARDT (69, 70), WICK (349, 350) und HERTZ, WITZLEB, FREUND und SCHLEPPER (136).
WICK führte seine Versuche mit isolierten Lungenlappen von Kaninchen, Meerschweinchen und Hunden durch. Die mit Kohlensäure umspülten Streifen von Lungengewebe zeigten eine Längenzunahme, wobei Zunahmen des Lungenvolumens von 500 bis 700 % beobachtet wurden. Durch Mikrophotogramme konnte er nachweisen, daß in der überlebenden Lunge die Lungenalveolen durch Kohlensäure erweitert wurden. Die elastische Dehnbarkeit der Lunge hatte unter der CO_2 - Einwirkung um mehr als die Hälfte abgenommen, so daß sich der Elastizitätsmodul um mehr als das Doppelte vergrößerte. Bei diesem Verhalten der Lunge, von WICK als " Poikiloelastizität " bezeichnet, handelt es sich um eine cholinergische Wirkung, da der Autor diesen Effekt durch Atropin inhibieren konnte. Für die menschliche Lunge ließen sich durch KAUMANNS und SCHMIDT - BLEIBTREU (167 a), in Anlehnung an das von WICK beschriebene Vorgehen, die gleichen Reaktionen nachweisen.

Die von uns gefundenen, und auch gegenüber Kontrolltieren ausreichend statistisch gesicherten (siehe Tab. 8, S. 90), Gewichtsanstiege der Lunge sind sicher z.T. auf diesen " spezifischen ", das Lungenvolumen vergrößernden Effekt des Kohlendioxyds zurückzuführen. Die gefundenen Gewichtsvergrößerungen können aber nicht ausschließlich als kompensatorische Lungenvergrößerungen gewertet werden. Hier müssen die pathologisch - anatomischen Veränderungen, die bei den hohen CO_2 - Konzentrationen das Bild einer schweren interstitiellen Pneumonie zeigten (LESCH) und die Hyperämie (BINET und BOURLIÈRE; NISELL; BÜCHERL, KLOOS und WOLFF; SCHMIDT u.a.), sowie die Wasseraufnahme der Alveolarepithelien (MEESEN, 229, 230; SCHULZ; LESCH) berücksichtigt werden. Das Substrat der genannten pathologisch - histologischen Veränderungen ist schwerer als normales Lungengewebe und hat somit ebenfalls entscheidenden Einfluss auf die Gewichtszunahme. Der Anteil der beiden Faktoren, kompensatorische volumenbedingte Zunahme und pathologisch - anatomische Veränderungen, an der Lungen-

gewichtszunahme läßt sich nicht näher bestimmen.

Neben der Atmungsfunktion besitzt die Lunge auch noch wichtige Aufgaben bei der Regulierung des Säure - Basen - Haushalts (GOEBEL und KOBURG, 94 a u. b; HUNGERLAND, 160). In diesem Zusammenhang fällt auch der intrapulmonalen Milchsäureoxydation, die über den Eigenstoffwechsel der Lunge hinausgeht, eine gewisse Bedeutung zu (BÜCHERL und SCHWAB, 39)

Die schweren pathologisch - anatomischen Veränderungen der Lunge, die besonders bei den vorzeitig ad exitum gekommenen Ratten aus 20 Vol.% CO_2 ausgeprägt waren, müssen im Sinne einer schweren Lungendekompensation gewertet werden, die sowohl die O_2 - Versorgung als auch die Kompensation des Säure - Basen - Haushalts der Tiere in diesen hohen CO_2 - Konzentrationsbereichen lebensbedrohlich beeinflussen kann.

3. Lebergewichtsveränderungen

Die von uns gefundenen und im Vergleich zu Kontrolltieren statistisch ausreichend gesicherten Lebergewichtszunahmen bei den hohen CO_2 - Konzentrationen von 15 - und 20 Vol.% müssen wohl ausschließlich auf eine verstärkte Wassereinlagerung zurückgeführt werden. Diese verstärkte Wassereinlagerung in die Leberzellen unter der Einwirkung von Kohlendioxyd hatte schon HAMBURGER (118, 119) beschrieben. Teilweise hatte er Volumenvergrößerungen von 21 % gesehen. Die systematische histologische Untersuchung der Leber unserer Tiere steht noch aus. Bei den höheren Konzentrationen, besonders aus 20 Vol.% CO_2, sahen wir jedoch ausgeprägte Zellnekrosen, was auch schon ZINCK (367) bei Meerschweinchen, die 9 - 13 Tage in einer Atmosphäre von 24 Vol.% CO_2 gelebt hatten, fand. Die Zunahme der Zellnekrosen und damit der vermehrte Untergang von Lebergewebe könnte die Ursache sein, daß in den meiseten Versuchsgruppen das Gewicht bei 20 Vol.% im Vergleich zu 15 Vol.% CO_2 wieder abfiel.

Die fast regelmäßige Lebergewichtsabnahme bei 10 Vol.% CO_2 im Vergleich zu den Kontrolltieren (war statistisch aber nicht zu sichern) kann eventuell durch einen vergrößerten Glykogenschwund erklärt werden. Wassereinlagerungen, die das Gewicht wieder erhöht hätten, spielen bei diesen Konzentrationen noch nicht so eine entscheidende Rolle. Die Steigerung des Kohlehydratstoffwechsels und der Anstieg des Blut- und Harnzuckers bei Kohlendioxydatmung sind von zahlreichen Autoren beschrieben worden (BINSWANGER, BLUM, SCHÄFER, PARADE u.a.). Bei niederen CO_2 - Konzentrationen ist unter Umständen mit einer verstärkten Glykoneogenese zu rechnen (BLUM), so daß der Lebergewichtsanstieg im Versuch A bei 2,5 Vol.% CO_2 vielleicht durch eine verstärkte Glykogenablagerung zu erklären wäre.

Die erhöhte Basenbereitstellung der Leber bei chronischer Hypercapnie (HAMBURGER, MALORNY) dürfte dagegen nur indirekt über die Begünstigung der hydropischen Quellung bei Basenverlust an den beobachteten Gewichtsveränderungen der Leber beteiligt sein.

4. Milzgewichtsveränderungen

Die Milz ist auch heute noch ein Organ, über dessen physiologische Reaktionen, mehr noch, über ihre patho - physiologischen Reaktionen, verhältnismäßig wenig bekannt ist. Die mit dem Leben vereinbare Extirpation läßt ihre Bedeutung für die normalen physiologischen Abläufe als gering erscheinen. Mehr und mehr findet man jedoch in der zusammenfassenden patho - physiologischen und internistischen Literatur (BÜRGER, 46; HOFF, 153; HEGGLIN, 124) Hinweise, daß es nach Milzextirpationen zu manigfaltigen " Korrelationsstörungen " und zu einer " Resistenzherabsetzung " des Organismus kommt.

Die Angaben über Milzreaktionen bei chronischer Hypercapnie sind spärlich. Lediglich ZINCK (367) beschreibt bei der pathologisch - anatomischen Auswertung der Meerschweinchenversuche

von SCHÄFER und Mitarb. (309) die Milz nach chronischer Atmung hoher Kohlendioxydkonzentrationen als kontrahiert und blutarm. Auf die Mtbeteiligung der Milz bei Ventilationsstörungen hat BARCROFT (14) schon 1926 hingewiesen. Danach kommt es bei starker Dyspnoe zu einer Volumenabnahme der Milz, die einen Teil ihres Blutvolumens in den aktiven Blutkreislauf hineinwirft. Aus der neueren Zeit (1959) sind die Untersuchungen von RAMLO und BROWN (281) über die Milzreaktion bei akuten Hypercapnieversuchen zu erwähnen. Sie studierten das Verhalten der bei erhaltener Gefäß- und Nervenversorgung nach außen verlagerten Hundemilz und fanden bei der Einatmung von 30 Vol.% CO_2 in Sauerstoff eine starke Milzkontraktion. Für diesen Mechanismus ist die Fähigkeit zur Adrenalinausschüttung und die intakte Milznervenversorgung wichtige Voraussetzung. Diese Erkenntnis stützt sich auf die gleichen Versuche bei adrenalektomierten Hunden mit einer denervierten Milz.

Die vorliegenden Milzgewichtsbestimmungen an einem so umfangreichen Tiermaterial sind m.E. die ersten Untersuchungen zur Frage der Gewichtsveränderungen der Milz bei einer langfristiger Hypercapnie. Die Gewichtsabnahme bei den hohen CO_2 - Konzentrationen war in den meisten Einzelversuchen nachzuweisen (siehe Tab. 10, S. 97). Bei der Zusammenfassung der Versuche C und D ergab sich ein Milzgewichtsabfall bei den Ratten aus 20 Vol.% CO_2 von 163 mg / 100 g Körpergewicht im Vergleich zu den Kontrolltieren, der auch statistisch gut zu sichern war ($p < 0{,}01$). Der geringe Anstieg von 6,2 % bei 10 Vol.% CO_2 war statistisch im Vergleich zu den Kontrollratten nicht zu sichern. Eine besondere Reaktion (Gewichtsanstieg) ist somit für diese Konzentrationsgruppe nicht anzunehmen.

Ob bei einer chronischen Hypercapnie die Milz nur über den Mechanismus der reaktiven Blutausschwemmung beteiligt ist, oder ob noch andere Reaktionen von Bedeutung sind, ist noch nicht näher untersucht worden. In diesem Zusammenhang interessiert die Frage, inwieweit der H y p o x i e - L i e n i n -

M e c h a n i s m u s , der im Jahre 1949 von REIN, MERTENS und BÜCHERL (286) postuliert wurde, auch bei einer chronischen CO_2 - Vergiftung wirksam wird. Die Autoren (siehe auch REIN, 287; BÜCHERL und SCHWAB, 40) nehmen an, daß in der Milz unter dem Einfluss eines O_2 - Mangels über die Erregung der Milzhilusnerven ein Stoff abgegeben wird, der über die Vena lienalis zur Leber transportiert wird. Dieser Stoff (" Hypoxie - Lienin") wird für die Umstellung der Leber von der Ingestivfunktion auf die Regulationsfunktion verantwortlich gemacht. Durch diese Milz - Leber - Reaktion soll ein O_2 - Mangel für den Organismus, insbesondere für das Herz, erträglicher werden.
Sollte dieser Mechanismus überhaupt existent sein, dann erscheint es uns sehr wahrscheinlich, daß er auch bei einer chronischen CO_2 - Belastung eine Unterstützung für die unter diesen Bedingungen erschwerte Energetik des Herzens bedeutet.

5. Nierengewichtsveränderungen

Die Zunahme des relativen Nierengewichts durch das chronische Atmen hoher Kohlendioxydkonzentrationen beweist, daß der Niere bei der Abwehr einer respiratorischen Acidose eine entscheidende Aufgabe zufällt. Schon der geringe Anstieg bei den Ratten aus 10 Vol.% CO_2 (Zusammenfassung der Versuche C und D) konnte ausreichend statistisch gesichert werden ($p < 0{,}08$). Die höchsten Nierengewichte fanden wir (mit Ausnahme des Versuches D mit $NaHCO_3$) nach der chronischen Atmung von 15 Vol.% CO_2. Die sehr gute statistische Sicherung dieses Befundes ($p < 0{,}001$) sowohl in Bezug auf die Kontrolltiere , als auch zu den Werten bei 10 - und 20 Vol.% CO_2, muß hervorgehoben werden. Die höchsten Standardbicarbonatwerte im Plasma wurden ebenfalls bei einer Konzentration von 15 Vol.% CO_2 gefunden. Schon auf Grund dieses Zusammentreffens - hohes Organgewicht und die Zeichen einer gesteigerten Teilfunktion (angestiegene Bicarbonatwerte) - wäre der Schluss erlaubt, daß die Nierengewichtsanstiege unter dem Einfluss der chronischen Hypercapnie Ausdruck einer organ-

spezifischen Leistungssteigerung, ähnlich wie beim Herz, sind. Für diese Annahme konnte LESCH auch durch die histologische Untersuchung dieser Nieren den Beweis erbringen. Es fanden sich vorwiegend progressive Epithelveränderungen (Zell- und Kernvergrößerungen besonders in den Haupt- und Mittelstücken der Tubuli, sowie in den Sammelrohren), die als morphologisches Äquivalent für eine aktive Mehrleistung zu betrachten sind. Die Lokalisation dieser Veränderungen lag hauptsächlich in den Tubulusabschnitten, die nach PITTS (277) für eine gesteigerte Rückresorption bicarbonatgebundener Basen und die Ausscheidung saurer Valenzen in den Harn verantwortlich sind. Besonders auffallend war, daß es auch pathologisch - morphologisch gelang, quantitative Beziehungen zu der Höhe der jeweils geatmeten Kohlendioxydkonzentration aufzustellen. Auch KLOOS, MALORNY und WULF (172) fanden durch Kern- und Zellmessungen an den Nieren von CO_2 - beatmeten Meerschweinchen ähnliche Gesetzmäßigkeiten.

Der regelmäßige Nierengewichtsabfall bei 20 Vol.% CO_2, der auch mit einem Abfall des Standardbicarbonats verbunden war, muß so verstanden werden, daß die Niere bei diesen hohen Kohlendioxyddrucken in der Atmungsluft (etwa 152 mm Hg pCO_2), der Belastung nicht mehr gewachsen ist. Der Übergang von der ausreichend kompensierten Acidose bei 15 Vol.% CO_2 (alle Tiere konnten überleben), in die dekompensierte Acidose (zahlreiche Ratten starben vorfristig) bei 20 Vol.% CO_2 wird so manifest. Das histologische Bild der Niere zeigt bei diesen hohen Kohlendioxydkonzentrationen ein Überwiegen der regressiven Zellveränderungen (LESCH, MÜLLER). Zellnekrosen, Kernpyknosen, Karyolysis und andere degenerative Epithelveränderungen sind das ursächliche morphologisch - anatomische Korrelat für den Nierengewichtsabfall.

Bei den Nierengewichtsveränderungen im Versuch D mit $NaHCO_3$ müssen die großen Trinkmengen berücksichtigt werden. Für die höheren Gewichte scheint die Aktivierung der Mittelstücke als Folge der gesteigerten Wasserrückresorption (histologische Einzelheiten bei LESCH) verantwortlich zu sein.

Dagegen werden durch die zusätzliche Bicarbonatgabe die für die Rückresorption von Basen und die Ausscheidung von Säuren verantwortlichen Tubulusabschnitte nicht bis an ihre kompensatorische Leistungsgrenze beansprucht, was sich besonders bei einer Konzentration von 15 Vol.% CO_2 günstig auswirkt. LESCH (190) fand bei diesen Nieren eine wesentlich geringere Höhe der Nierenhauptstücksepithelien und der entsprechenden Kerne, was auf Grund seiner anderen Befunde als geringere Aktivitätssteigerung zu deuten war. Die Möglichkeit einer enteralen Kompensation einer respiratorischen Acidose durch Bicarbonatgaben ist in ähnlichen Versuchen durch den Arbeitskreis von PITTS und Mitarbeitern (65) festgestellt worden. Eine Änderung der Kohlendioxydausscheidung durch die Lunge spielt dabei nach ROSENBAUM (292) keine wesentliche Rolle.

Bei einer Konzentration von 20 Vol.% CO_2 kann aber auch eine zusätzliche Bicarbonatgabe nicht mehr in allen Fällen das vollständige Zellversagen in der Niere verhindern. Nach durchschnittlich etwa 10 Tagen verloren wir auch aus diesem Kollektiv 2/3 der Tiere. Bei diesen spontan gestorbenen Ratten sah LESCH eine tubuläre Niereninsuffizienz mit ausgedehntem Zellzerfall. Diese umfangreichen Tubulusnekrosen sind ein Zeichen dafür, daß auch die Niere trotz Bicarbonatzufuhr insuffizient werden kann.

Hinsichtlich des weiteren Nierengewichtsanstiegs bei 20 Vol.% CO_2 muß erst noch durch weitere Untersuchungen geklärt werden, ob dieses Verhalten bei der zusätzlichen Gabe von Natriumbicarbonat bei chronischer CO_2 - Belastung typisch ist, oder ob es auch hier zu einem Gewichtsabfall kommt, da unser Ergebnis eine eindeutige Entscheidung nicht gestattet.

Abschließend wäre noch zu bemerken, daß es auch beim Menschen bei chronischer Hypercapnie (z.B. chronisches substantielles Lungenemphysem im Stadium der Globalinsuffizienz) zu einem Nierengewichtsanstieg kommen kann (eigene noch nicht veröffentlichte Beobachtung zusammen mit KLOOS). Unter Heranziehung der schon hinreichend definierten histomorphologischen Befunde (GOEBEL und KOBURG, 94 a u. b; KLOOS und Mitarb., 172;

LESCH; MÜLLER) und des Gewichtsanstieges möchten wir für diese Nieren den Ausdruck " H y p e r c a p n i e n i e r e " vorschlagen.

d) Diskussion der Standardbicarbonatwerte

Von ASTRUP (9) wurde der Begriff Alkalireserve durch den Begriff Standardbicarbonat ersetzt. Dieser Begriff verdient den Vorzug, weil er zum Ausdruck bringt, daß die Messungen unter den im methodischen Abschnitt genannten standardisierten Bedingungen erfolgen. Gleichzeitig entspricht er damit besser der von BRÖNSTED (37) aufgestellten Definition für Säuren und Basen. Diese Definition bezeichnet als Säuren Stoffe, die Wasserstoffionen, genauer Protonen, abgeben, und als Basen Stoffe, die Protonen aufnehmen. Nach der BRÖNSTED'schen Theorie der Säuren und Basen sind nicht nur neutrale Moleküle, sondern auch Kationen und Anionen als Säuren oder als Basen anzusehen, je nachdem sie Protonen abgeben oder aufnehmen können.

Wie schon ausgeführt wurde, muß in der Erhöhung des Standardbicarbonats ein wirkungsvoller Mechanismus zur Bekämpfung einer Acidose erblickt werden. Die vermehrte physikalische Lösung von Kohlendioxyd im Plasma und die dadurch bedingte Erhöhung des Kohlensäuredruckes (art. pCO_2) bei der Atmung von hohen Kohlendioxyd - Luft - Gemischen kann nur durch die gleichzeitige Erhöhung des Bicarbonats partiell oder total kompensiert werden. Auf diese Weise wird das Verhältnis von gebundener Kohlensäure zur freien Kohlensäure = 20 : 1 annähernd gewahrt, so daß die Auswirkungen auf den pH - Wert gering bleiben (HENDERSON - HASSELBALCH - GLEICHUNG)

In den vorliegenden Versuchen kam es ~~xx~~ von einem durchschnittlichen Bicarbonatgehalt von 16,8 mval/ L bei den Kontrolltieren zu einem steilen Anstieg bei den Kohlendioxyd atmenden Ratten. Dieser Anstieg betrug bei 10 Vol.% CO_2 35,8 %, das sind 6 mval/ L, also von 16,8 auf 22,8 mval/L. Bei 15 Vol%

CO_2, somit bei einem pCO_2 von durchschnittlich 114 mm Hg, fanden wir die Maxima der Bicarbonatwerte in allen Versuchsgruppen. Der durchschnittliche Anstieg von 82,2 % (Zusammenfassung der Versuche C und D) auf 30,5 mval/L verdient besondere Beachtung, da über ähnlich hohe Standardbicarbonatwerte bei Ratten m.E. in der Literatur noch nicht berichtet wurde.

Die chronische Anwendung hoher Kohlendioxyddrucke ist für das Erreichen solcher Bicarbonatanstiege die entscheidende Voraussetzung. Übereinstimmend berichten zahlreiche Autoren (SCHÄFER und Mitarbeiter, 309; STRIHOU, GULYASSY und SCHWARTZ, 338), daß es bei chronischer CO_2 - Belastung erst nach Tagen zu einem allmählichen und langsamen Anstieg des Bicarbonats kommt. In den ersten Tagen der Einwirkung kommt es dagegen dagegen sogar zu einem Abfall (SCHÄFER), was auch gut mit den Ergebnissen bei akuten Versuchen übereinstimmt (MALORNY, 220; BÜCHERL, 42). Nicht nur der Zeitfaktor, sondern auch die Höhe der eingeatmeten Kohlendioxydkonzentration ist bei der Interpretation von Bicarbonatwerten zu berücksichtigen. Nach den vorliegenden Ergebnissen kommt es erst bei CO_2 - Konzentrationen von mehr als 5 Vol.% zu einem Bicarbonatanstieg (siehe Ergebnisse des Versuches A). Erst jenseits dieser Konzentration von 5 Vol.% CO_2 spielen humorale Anpassungsvorgänge eine stärkere Rolle. Als Ausdruck hierfür wurde die Erhöhung des Standardbicarbonats als wesentlich erkannt. Bis zu der Konzentration von 5 Vol.% CO_2 bediente sich der Rattenorganismus nervöser Abwehrmechanismen (Hyperventilation) zur Bekämpfung. Diese Ansicht wird auch durch die Befunde von MILLER (245) gestützt, der nur leichte Bicarbonatanstiege bei Hunden beobachtete, die für 1 - 4 Wochen in einer CO_2 - Konzentration von 1,5 - 5 Vol.% gelebt hatten. Wie wichtig gerade der Zeitfaktor ist, geht aus den neuesten Untersuchungen von SCHAEFER und Mitarb. (311, 312, 313, 314) hervor. Bei 20 Versuchspersonen, die in einem U - Boot 42 Tage einer Konzentration von 1,5 Vol.% CO_2 ausgesetzt waren, kam es erst nach dem 23. Versuchstag zu einem Anstieg des Bicarbonats.

Der gefundene Anstieg war darüberhinaus mit nur 2 mäq/L von einem Ausgangswert von 24,1 mäq/L nur sehr gering, allerdings statistisch gesichert.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der scundären Bicarbonatvermehrung bei Lungenkranken mit einer chronischen Hypercapnie (ROBIN, 291), so daß den vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen auch eine gewisse klinische Bedeutung zukommt.

Allerdings existieren auch Befunde von BRODIE und WOODBURY (35) aus akuten CO_2 - Versuchen mit Ratten (15 Minuten in 30 - 50 Vol.% CO_2), die sich in das bisher geschilderte Verhalten des Standardbicarbonats nicht ohne weiteres einordnen lassen. Es sei deshalb hier ohne weitere Erörterung angeführt, daß es bei diesen Tieren schon in dieser kurzen Zeit zu einem Anstieg des Bicarbonats von durchschnittlich 22,7 mval/L auf 32,5 mval/L kam. Der arterielle CO_2 - Druck betrug 264 mm Hg, der pH - Wert war auf 6,72 abgefallen.

Die Bicarbonatwerte bei 15 Vol.% CO_2 zeigen ein paralleles Verhalten mit den Nierengewichten, die ebenfalls bei dieser Konzentration ihr Maximum erreichten. Unter Berücksichtigung der umfangreichen pathologisch - histologischen Zeichen einer erhöhten Zellaktivität (LESCH), besonders der Tubulusepithelien, scheint der Schluß wohl berechtigt, daß die erhöhten Bicarbonatwerte durch eine Steigerung der renalen Rückresorption von Bicarbonat und alkalischen Valenzen bedingt sind. Damit werden die Untersuchungen von PITTS und Mitarbeitern, über die Beziehungen zwischen pCO_2 im arteriellen Blut und Bicarbonatrückresorption, bestätigt.

Die Gabe von bikarbonathaltigem Trinkwasser hatte im allgemeinen höhere Blutbicarbonatwerte zur Folge, so daß die grundsätzliche Möglichkeit der Erleichterung der Kompensation einer respiratorischen Acidose durch enterale Bicarbonatzufuhr (DORMAN, SULLIVAN und PITTS) auch aus dieser Perspektive bestätigt werden kann. Die um durchschnittlich 13,6 % (Kontrolltiere), 10,9 % (10 Vol.% CO_2) und 9 % (20 Vol.% CO_2)

höheren Bicarbonatwerte zeigen das deutlich. Der Durchschnittswert bei 15 Vol.% CO_2 liegt zwar nicht höher, doch fanden wir hier bei den Ratten Nr. 123 und Nr. 126 mit mehr als 36 mval/L die absolut höchsten Werte.

Der regelmäßige Abfall der Bicarbonatwerte bei 20 Vol.% CO_2 zeigt den Übergang von der kompensierten in die dekompensierte Acidose mit ihren letalen Folgen (über 50 % der Tiere kamen vorzeitig ad exitum). Bemerkenswert ist nur, daß der durchschnittliche Abfall mit 19,7 mval/L noch unter den Wert bei 10 Vol.% CO_2 fällt, doch mit 2,9 mval/L noch deutlich und statistisch hoch signifikant ($p < 0{,}001$) über dem Wert der Kontrolltiere liegt. Das zeigt, daß auch noch partielle Nierenabschnitte (histologisch fanden sich bei dieser Konzentration überwiegend degenerative Veränderungen) zu einer ganz beachtlichen Leistung fähig sind.

Auf Grund dieser Befunde ist die von PITTS und Mitarb. aufgestellte Beziehung zwischen arteriellem pCO_2 und renaler Bicarbonatrückresorption dahingehend einzuschränken, daß sie nur bis zu einer bestimmten, von Tierart zu Tierart und auch individuell verschiedenen Höhe des arteriellen Kohlendioxyddruckes Gültigkeit besitzt. Wird diese Konzentration überschritten, in unseren Versuchen lag sie bei etwa 120 mm Hg pCO_2 in der Einatmungsluft, dann kann die Niere die respiratorische Acidose nicht mehr durch Erhöhung der Bicarbonatrückresorption und vermehrte Ausscheidung von sauren Valenzen kompensieren. Große Abschnitte der Niere werden durch die Acidose zerstört, werden insuffizient, so daß der Bicarbonatspiegel im Blut abfällt, was als ein sicheres funktionelles Zeichen dieser Niereninsuffizienz gewertet werden muß.

Zusammenfassung

Die vorliegende experimentelle Arbeit untersucht das Verhalten der Weißen Ratte bei einer langfristigen Atmung hoher Kohlendioxydkonzentrationen in der Einatmungsluft.
Untersucht wurden die Veränderungen des Körpergewichtes und verschiedener Organgewichte, des Futter- und Wasserverbrauches und des Standardbicarbonats im Plasma.

In vier verschiedenen Versuchsgruppen (A, B, C und D) mit zusammen 128 Tieren wurden jugendliche Weiße Ratten langfristig (14 Tage) Kohlendioxyd - Luft - Gemischen von 2,5-, 5-, 8-, 10-, 12-, 15- und 20 Vol.% CO_2 ausgesetzt.

Es fanden sich folgende Ergebnisse:

1. CO_2 - Konzentrationen bis zu 15 Vol.% werden von allen Ratten toleriert.

2. Bei der chronischen Einwirkung von 20 Vol.% CO_2 überlebt nur ein Teil der Tiere. Etwa 50 % der Ratten sterben am 8. - 10. Versuchstag.

3. Konzentrationen über 10 Vol.% CO_2 werden nur durch langsames " Einschleichen " vertragen, was über einen Zeitraum von 24 Stunden ausgedehnt werden mußte.

4. Konzentrationen von 2,5- und 5 Vol.% CO_2 bewirken bei den Ratten eine gesteigerte Gewichtsentwicklung, die statistisch hoch gesichert werden konnte ($p < 0{,}001$).

5. CO_2 - Konzentrationen ab 8 Vol.% haben einen entwicklungshemmenden Effekt. Der Aufenthalt in 15- und 20 Vol.% CO_2 führt zu einer schweren körperlichen Unterentwicklung.

6. Wesentliche Unterschiede in der Reaktion auf hohe Kohlendioxydkonzentrationen zwischen weiblichen und männlichen Ratten lassen sich bei der Verfolgung des Körpergewichtes nicht erkennen.

7. Die zusätzliche Gabe von Natriumbicarbonat im Trinkwasser kann bei CO_2 - Konzentrationen von 15 Vol.% das Allgemeinbefinden und das Wachstum deutlich verbessern.

8. Steigende CO_2 - Konzentrationen in der Einatmungsluft führen zu einem ansteigenden prozentualen Wassermehrverbrauch.

9. Durch die chronische Atmung hoher Kohlendioxydkonzentrationen kommt es zu einer Herzhypertrophie, die durchschnittlich bei 15 Vol.% CO_2 am ausgeprägtesten ist, so daß das Herzgewicht etwa 30 % höher ist. Die Zunahme des relativen Herzgewichtes konnte für die Konzentrationsbereiche von 10 - 20 Vol.% CO_2 im Vergleich zu Kontrolltieren statistisch hoch gesichert werden ($p < 0,001$).

10. Die höchsten Lungengewichte verteilen sich annähernd gleichmäßig auf die Konzentrationen von 15- und 20 Vol.% CO_2. Gegenüber dem Lungengewicht der Kontrolltiere wurde ein maximaler Zuwachs von 35,4 % festgestellt. Der Lungengewichtsunterschied bei den Ratten aus 15 Vol.% CO_2 konnte statistisch gut gesichert werden ($p < 0,01$).

11. 20,3 % beträgt die durchschnittliche Zunahme beim Lebergewicht. Sie wurde ebenfalls in den Konzentrationsbereichen von 15- und 20 Vol.% CO_2 festgestellt und ist statistisch gesichert ($p < 0,01$ bzw. $p < 0,05$).

12. Bei 20 Vol.% CO_2 wurde ein maximaler Milzgewichtsabfall von 36,3 % gefunden, der im Vergleich zum relativen Milzgewicht der Kontrolltiere statistisch signifikant ist ($p < 0,01$).

13. Die durchschnittlich höchsten Nierengewichte fanden sich bei einer Konzentration von 15 Vol.% CO_2. Es wurden Anstiege bis zu 58,8 % gefunden. Auch in den anderen Konzentrationsbereichen liegt das Nierengewicht deutlich über dem von Kontrolltieren. Innerhalb der CO_2 - Gruppen fanden sich zwischen dem Nierengewicht aus 10-, 15- und 20 Vol.% ebenfalls charakteristische Unterschiede, die sowohl untereinander als auch im Vergleich zu den Kontrolltieren statistisch hoch signifikant waren ($p < 0{,}001$).

14. Bei der langfristigen Kohlendioxydatmung kommt es bis zu 15 Vol.% CO_2 zu einem starken Anstieg der Standardbicarbonatwerte (HCO_3^- mval/L im Plasma) von durchschnittlich 16,8 mval/L (Kontrolltiere) bis auf 30,5 mval/L. Im Vergleich zu den Normaltieren lagen die Werte bei 15 Vol.% CO_2 zwischen 63,5 % und 114,9 %, durchschnittlich um 82,2 % höher. Die gefundenen Unterschiede waren statistisch hoch signifikant ($p < 0{,}001$).

15. Auffallend ist das parallele Verhalten von Nierengewicht und Standardbicarbonatkonzentration, die beide bei 15 Vol.% CO_2 ein Maximum erreichen. Für diese Nieren wird der Ausdruck " Hypercapnieniere " vorgeschlagen.

16. Bei 20 Vol.% CO_2 fallen Nierengewicht und Standardbicarbonat (durchschnittlich auf 19,7 mval/L) wieder ab. Dieser Abfall konnte in beiden Fällen ebenfalls statistisch gesichert werden ($p < 0{,}001$). Er weist eventuell auf den Übergang von der kompensierten zur dekompensierten respiratorischen Acidose hin.

Die Ergebnisse werden zusammen mit dem Schriftum eingehend diskutiert.

133 HENSEL, H.:
Auslösung von Kältezittern durch Kohlensäureatmung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 252, 107 (1949/50)

134 HERING, E. und J. BREUER:
135 Die Selbststeuerung der Atmung durch den Nervus vagus.
Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien 57, 672 (1868); 58, 909 (1868)

136 HERTZ, C. W., WITZLEB, E., FREUND, H. und M. SCHLEPPER:
Reflektorische Beeinflussung der Atmung durch Änderung der CO_2-Konzentration bzw. Lungencapillaren: Ein bisher unbekannter Atemreflex?
Klin. Wschr. 1961, 650

137 HESS, W. R.:
Kritik der Hering-Breuerschen Lehre von der Selbststeuerung der Atmung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 226, 198 (1930)

138 HESS, W. R.:
Die Regulierung der Atmung.
Georg Thieme Verlag Leipzig 1931

139 HESS, W. R. und O. A. M. WYSS:
Die Analyse der physikalischen Atmungsregulierung an Hand der Aktionsstrombilder des Phrenicus.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 237, 761 (1936)

140 HESSER, C. M.:
Central and chemoreflex components in the respiratory activity during acid-base displacements in the blood.
Acta physiol. scand. (Stockh.) 18, Suppl. 64 (1949)

141 HEYMANS, C.:
Über reflektorische Einflüsse auf das Atemzentrum.
Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforschg. 1926, 92

142 HEYMANS, C., BOUCKAERT, J. J. et L. DAUTREBANDE:
Sinus carotidien et reflexes respiratoires. II.
Arch. internat. Pharmacodynamie 39, 400 (1930)

143 HEYMANS, C. and J. J. BOUCKAERT:
Sinus caroticus and respiratory reflexes.
J. of Physiol. 69, 254 (1930)

144 HEYMANS, C.:
Beziehungen zwischen Blutdruck, Herzfrequenz, Blutgefäßtonus und Lungenventilation.
Klin. Wschr. 1930, 673

145 HEYMANS, C., BOUCKART, J. J. et L. DAUTREBANDE:
Sinus carotidien et reflexes respiratoires. III.
Arch. internat. Pharmacodynamic 40, 54 (1931)

146 HEYMANS, C., BOUCKAERT, J. J. und L. DAUTREBANDE:
Weitere Untersuchungen über die Blutdruckzügler und die reflektorische Atmungsregulation durch innere Druck- und chemische Reize.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 230 283 (1932)

147 HEYMANS, C. et J. J. BOUCKAERT:
Dissociation des deux sensibilités réflexogènes de la bifurcation carotidienne: sensibilité chimique et sensibilité à la pression.
C. R. Soc. Biol. Paris 112, 1240 (1933)

148 HEYMANS, C. et P. RIJLANT:
Le courant d'action du nerf du sinus carotidien intact.
C. R. Soc. Biol. (Paris) 113, 69 (1933)

149 HEYMANS, C., BOUCKAERT, J. J. et P. REGNIERS:
Le Sinus carotidien.
Doin u. Co. Paris 1933

150 HICKMAN, H. H.:
A lettre on suspended animation.
Ironbridge 1824

151 HILL, L. and M. FLACK:
The effect of excess of carbon dioxide and of want of oxygen upon the respiration and the circulation.
J. of Physiol. 37, 77 (1908)

152 HOCHHEIM, K.:
Arb. aus d. Path. Inst. Göttingen, Berlin 1903, 421
zitiert bei KLOOS, K. F.: Pulmonale Hyaline Membranen.
Dtsch. med. Wschr. 84, 78 (1959)

153 HOFF, F.:
Klinische Physiologie und Pathologie 6. Auflg.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1962

154 HOFF, H. E. and C. G. BRECKENRIDGE:
The neurogenesis of respiration.
Fulton's Textbook of Physiology, 17. Auflg., 843 (1955)

155 HÖLSCHER, B., BÖCKH, E. M. und W. HARDEGG:
Der histo-physiologische Effekt chronischer Methylthiouracileinwirkung auf das innersekretorische System bei der Ratte.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 251, 98 (1949)

156 HOLST, A.:
Tidskrift for den norske Laegeforening 1894, 1. Mai
zitiert bei KOBERT, R.:
Lehrbuch der Intoxikationen II. Bd., 1160
Enke Verlag Stuttgart 1906

157 HOOKER, D. R.:
The chemical regulation of vascular tone as studied upon the perfused blood vessels of the frog.
Am. J. Physiol. 28, 361 (1911)

158 HOOKER, D. R.:
The effect of carbon dioxide and of oxygen upon muscular tone in the blood vessels and alimentary canal.
Am. J. Physiol. 31, 47 (1912)

159 HÜGIN, F. und F. VERZÁR:
Untersuchungen über die Arbeitshypertrophie des Herzens bei jungen und alten Ratten.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 262, 181 (1955/56)

160 HUNGERLAND, H.:
Säure-Basen-Haushalt
in BROCK, J.: Biologische Daten für den Kinderarzt.
Bd. II 2. Auflg. Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954

161 HÜRTHLE, K.:
Untersuchungen über die Innervation der Hirngefäße.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 44, 561 (1889)

162 ITAMI, S.:
The action of carbon dioxide on the vascular system.
J. of Physiol. 45, 338 (1912)

163 JACOBS, M. H.:
To what extent are the physiological effects of carbon dioxide due to hydrogen ions?
Am. J. Physiol. 51, 321 (1920)

164 JACOBS, M. H.:
The production of intrazellular acidity by neutral and alkaline solutions containing carbon dioxide.
Am. J. Physiol. 53, 457 (1920)

165 JERUSALEM, E. and E. H. STARLING:
On the significance of carbon dioxide for the heart beat.
J. of Physiol. 40, 279 (1910)

166 KATSAROS, B., H. H. LOESCHCKE, D. LERCHE, H. SCHÖNTHAL und N. HAHN:
Wirkung der Bicarbonat-Alkalose auf die Lungenbelüftung beim Menschen. Bestimmung der Teilwirkungen von pH und CO_2-Druck auf die Ventilation und Vergleich mit den Ergebnissen bei Acidose.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 271, 732 (1960)

167 KAUFMANN, E.:
Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie.
9./10. Aufl., S. 331, Berlin, Leipzig: de Gruyter 1931

33 BRETSCHNEIDER, H. J., BÜCHERL, E. S. und A. FRANK:
Der Einfluß der Lungenblähung auf den Sauerstoffverbrauch des Herz-Lungen-Präparates.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 254, 447 (1952)

34 BRETSCHNEIDER, H. J., BÜCHERL, E. S., FRANK, A. und M. HUSTEN:
Über die Energetik des normalen und hypotrophischen, isolierten Säugetierherzens.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 254, 458 (1952)

35 BRODIE, D. A. and D. M. WOODBURY:
Acid-base changes in brain and blood of rats exposed to high concentrations of carbon dioxide.
Am. J. Physiol. 192, 91 (1958)

36 BRONK, D. W. and R. GESELL:
The regulation of respiration. X. Effects of carbon dioxide, sodium bicarbonate and sodium carbonate on the carotid and femoral flow of blood.
Am. J. Physiol. 82, 170 (1927)

37 BRÖNSTED, J. N.:
The acid-basic funktion of molecules and its dependency on the electric charge type.
J. of physical. chem. 30, Nr. 6, 777

38 BROWN, E. B. and F. MILLER:
Ventricular fibrillation following a rapid fall in alveolar carbon dioxide concentration.
Am. J. Physiol. 169, 56 (1952)

39 BÜCHERL, E. S. und M. SCHWAB:
Zur Frage der intrapulmonalen Oxydationen.
Klin. Wschr. 28, 321 und 632 (1950)

40 BÜCHERL, E. S. und M. SCHWAB:
Der Einfluß der Milz auf das Weiße Blutbild.
Klin. Wschr. 1951, 731

41 BÜCHERL, E. S. und K. KLOOS:
Anatomische Befunde, Elektrolythaushalt und Gasspannungen im Blut vor, während und nach experimenteller Beatmung mit extrem hohen Kohlensäurekonzentrationen bei Hunden.
Verh. dtsch. Ges. Path. 44, 251 (1960)

42 BÜCHERL, E. S.:
Säure-, Basen und Elektrolytstoffwechsel, Kreislauf und Ventilation während "Kohlensäurebeatmung".
Der Anaesthesist 9, 67 (1960)

43 BÜCHERL, E. S., K. F. KLOOS und J. WOLFF:
Elektronenmikroskopische Befunde an der Hundelunge unter normalen Bedingungen und bei experimenteller Hyperkapnie.
Frankf. Z. f. Path. 72, 167 (1962)

44 BÜCHERL, E. S. und B. von PRONDSZYNSKI:
Hämodynamische Veränderungen bei experimenteller respiratorischer Acidose und nach partieller Kompensation durch Infusion von Natriumbicarbonat.
Klin. Wschr. 1964 (im Druck)

45 BÜCHNER, F.:
Über experimentelle Höhenpathologie.
Luftfahrtmediz. 5. Bd. 1. Heft (1940)

46 BÜRGER, M.:
Pathologische Physiologie, 6. Auflg.
VEB Georg Thieme, Leipzig 1958

47 CAMPBELL, E. J. M.:
An electromyographic examination of the role of the intercostal muscles in breathing in man.
J. of Physiol. 129, 12 (1955)

48 CAMPBELL, E. J. M.:
The respiratory muscles and the mechanics of breathing.
London 1958

49 CANNON, W. B. and R. G. HOSKINS:
The effects of asphyxia, hyperpnoea and sensory stimulation on adrenal secretion.
J. of Physiol. 29, 274 (1911)

50 CHAPLIN, J. L. and J. L. R. EDGAR:
Cooling of rats in carbon dioxide.
Am. J. Physiol. 204, 723 (1963)

51 CHRISTIANSEN, J., DOUGLAS, G. C. and J. S. HALDANE:
The absorption and dissociation of carbon dioxide by human blood.
J. of Physiol. 48, 244 (1914)

52 CHRISTENSEN, E. H.:
Beiträge zur Physiologie schwerer körperlicher Arbeit. VI. Mitt. Der Stoffwechsel und die respiratorischen Funktionen bei schwerer körperlicher Arbeit.
Arb. physiol. 5, 463 (1932)

53 COMROE, J. H. and C. F. SCHMIDT:
The part played by reflexes from the carotid body in the chemical regulation of respiration in the dog.
Am. J. Physiol. 121, 75 (1938)

54 COMROE, J. H. and C. F. SCHMIDT:
Reflexes from the limbs as a factor in the hyperpnoea of muscular exercise.
Am. J. Physiol. 138, 536 (1943)

55 COMROE, J. H.:
The hyperpnea of muscular exercise.
Physiologic. Rev. 24, 319 (1944)

56 COMROE, J. H., FORSTER, R. E., Du BOIS, A. B., BRISCOE, W. A. and E. CARLSEN:
The Lung. Chicago: Year Book Publishers, Inc.
Clinical Physiology and Pulmonary Function Tests 2. Auflg. Chicago 1962

57 CZOCZEK, R.:
Lungenveränderungen bei Ratten mit akuter und subakuter Hyperkapnie.
Inaugural Dissertation F. U. Berlin in Vorb.

58 DARWIN, Ch.:
Journal of the Proceedings of the Linneau Society.
Zoology 3, 45 (1859)

59 DAVENPORT, H. W. and A. E. WILHELMI:
Renal carbonic anhydrase.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 48, 53 (1941)

60 DAVENPORT, H. W.:
The ABC of acid-base chemistry, 4. Auflg.
University of Chicago Press, Chicago 1958

61 DAVIES, H. W., HALDANE, J. B. S. and E. L. KENNAWAY:
Experiments on the regulation of the blood's alkalinity.
J. Physiol. (Lond.) 54, 32 (1920)

62 DAWES, G. S. and J. H. COMROE:
Chemoreflexes from the heart and lungs.
Physiologic. Rev. 34, 167 (1954)

63 DE, T. D. and G. W. ANDERSON:
The experimental production of pulmonary hyaline-like membranes with atelectasis.
Am. J. Obstet. Gynec. 68, 1557 (1954)

64 DONDERS, F. C.:
Die Bewegungen des Hirnes und die Veränderungen der Gefäßfüllung der Pia mater auch bei geschlossenem unausdehnbarem Schädel unmittelbar beobachtet.
Schmidts Jb. 69, 161 (1851)

65 DORMAN, P. J., SULLIVAN, W. J. and R. F. PITTS:
The renal response to acute respiratory acidosis.
J. Clin. Invest. 33, 82 (1954)

66 DOUGLAS, C. G. and J. S. HALDANE:
The regulation of the general circulation rate in man.
J. of Physiol. 56, 69 (1922)

67 Du BOIS, A. B.:
Alveolar CO_2 and O_2 during breath holding, expiration and inspiration.
J. Appl. Physiol. 5, 1 (1952)

68 EICHENBERGER, E.:
Über die Wirkung der Kohlensäure auf die Atmung der Kaninchen.
Helvet. Physiol. Acta 7, 55 (1949)

69 ENGELHARDT, A.:
Die lokale bronchomotorische Reaktion (LBR).
Pflügers Arch. ges. Physiol. 244, 536 (1941)

70 ENGELHARDT, A.:
Der verschiedene Kohlensauregehalt einzelner Lungenabschnitte.
Z. f. Biol. 101, 21 (1942)

71 EULER, U. S. von, G. LILJESTRAND and Y. ZOTTERMAN:
Action potentials from the baroceptive and chemoceptive fibres.
Acta physiol. scand. (Stockh.) 4, 13 (1942)

72 EULER, U. S. von, and G. LILJESTRAND:
The regulation of respiration during muscular work.
Acta physiol. scand. (Stockh.) 12, 268 (1946)

73 EULER, U. S. von and G. LILJESTRAND:
Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat.
Acta physiol. scand. (Stockh.) 12, 301 (1947)

74 EULER, U. S. von:
Physiologie des Lungenkreislaufs.
Verhandlg. d. Dtsch. Ges. f. Kreislaufforschg. 17. Tg. Bad Nauheim 1951

75 FARRIS, E. J. and J. Q. GRIFFITH:
The Rat in Laboratory Investigation.
Second Edition. J. B. Lippincott Company Philadelphia - London - Montreal 1949

76 FELDER, J.:
Untersuchungen über die Erregbarkeit des Atemzentrums in Abhängigkeit von Schilddrüse und Milz.
Z. exp. Med. 94, 384 (1934)

77 FERGUSON, J. K. W. and F. J. W. ROUGHTON:
The direct chemical estimation of carbamino compounds of CO_2 with hemoglobin.
J. of Physiol. 83, 68 (1934)

78 FISHER, R. A.:
Statistical Methods for Research Workers. 9. Aufl.
Oliver and Boyd 1944

79 FISHER, R. A. and F. YATES:
Statistical Tables for Agricultural, Biological and Medical Research.
Verlag Oliver and Boyd, Edinburgh 1953

80 FLEISCH, A.:
Die Wasserstoffionenkonzentration als Regulator der Atemgröße.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 190, 270 (1921)

81 FLEISCH, A., SIBUL, J. und V. PONOMAREV:
Über die nutritive Kreislaufregulierung.
I. Kohlensaure und Sauerstoffmangel als auslösende Reize.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 230, 814 (1932)

82 FREDERICQ, L.:
Sur la cause de l'apnée.
Arch. de Biol. (Paris) 17, 561 (1901)

83 FREY, J.:
Pathologische Physiologie und Klinik der Nierensekretion. Pathophysiologische Fragen über Tubulusfunktion.
3. Freiburger Symposion 1954, 136 Springer Verlag 1955

84 GÄNSHIRT, H., SEVERIN, G. und W. ZYLKA:
Der Einfluß von Sauerstoff, Kohlensäure und Glucose auf die Schnappatmung der Ratte.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 255, 283 (1952)

85 GARDNER, E. and J. JACOBS:
Joint reflexes and regulation of respiration during exercise.
Am. J. Physiol. 153, 567 (1948)

86 GEPPERT, J. und N. ZUNTZ:
Über die Regulation der Atmung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 42, 189 (1888)

87 GESELL, R.:
On the chemical regulation of respiration.
I. The regulation of respiration with special reference to the metabolism of the respiratory center and the coordination of the dual function of haemoglobin.
Amer. J. Physiol. 66, 5 (1923)

88 GESELL, R.:
The chemical regulation of respiration.
Physiologic. Rev. 5, 551 (1925)

89 GESELL, R. and A. B. HERTZMAN:
Tissue acidity, blood acidity and pulmonary ventilation.
Am. J. Physiol. 78, 610 (1926)

90 GESELL, R. and D. A. McGINTY:
The regulation of respiration.
VI. Continuous electrometric methods of recording changes in expired carbon dioxide and oxygen.
Am. J. Physiol. 79, 72 (1926)

91 GESELL, R.:
Further observations on respiratory control.
Am. J. Physiol. 85, 373 (1928)

92 GESELL, R.:
A neurophysiological interpretation of the respiratory act.
Ergebn. Physiol. 43, 447 (1940)

93 GIBBS, F. A., E. L. GIBBS and W. G. LENNOX:
Changes in human cerebral blood flow consequent on alterations in blood gases.
Am. J. Physiol. 111, 557 (1935)

94 GIBIAN, H.:
Chemie und Biologie der Kohlensaureanhydratase.
Angew. Chem. 66, 249 (1954)

94a GOEBEL, A. und E. KOBURG:
Nierenveränderungen bei respiratorischer Insuffizienz.
Beitr. pathol. Anat. 120, 95 (1959)

94b GOEBEL, A. und E. KOBURG:
Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Nierenveränderungen bei respiratorischer Insuffizienz.
Beitr. pathol. Anat. 120, 111 (1959)

95 GOLLWITZER-MEIER, Kl.:
Die chemische Atmungsregulation bei alkalischer Blutreaktion.
Biochem. Z. 151, 424 (1924)

96 GOLLWITZER-MEIER, Kl.:
Die Regulierung des Säurebasen-Gleichgewichts.
Klin. Wschr. 1926, 737

97 GOLLWITZER-MEIER, Kl.:
Veränderungen der Kohlensäurespannung in ihrer Wirkung auf den Kreislauf.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 222, 104 (1929)

98 GOLLWITZER-MEIER, Kl.:
Venöse Rückflußregulierung und Venomotorenfunktion unter dem Einfluß der Kohlensäure.
Z. exp. Med. 69, 377 (1929)

99 GOLLWITZER-MEIER, Kl. und H. BOHN:
Über die venoconstrictorische Wirkung der Kohlensäure und ihre Bedeutung für den Kreislauf.
Klin. Wschr. 1930, 872

100 GOLLWITZER-MEIER, Kl. und E. LERCHE:
Reflektorischer und zentraler Anteil der Kohlensäurewirkung auf die Atmung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 244, 145 (1940)

101 GOLLWITZER-MEIER, Kl. und Oreste PINOTTI:
Über die Nachdauer (Hysteresis) der Erregung des Atemzentrums bei der Kohlensäureatmung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 249, 17 (1948)

102 GRAY, J. S.:
Pulmonary Ventilation and its Physiological Regulation.
Springfield 1950

103 GREMELS, H. and E. H. STARLING:
On the influence of hydrogen concentration and of anoxemia upon heart volume.
J. of Physiol. 61, 297 (1926)

104 GRODINS, S. F.:
Analysis of factors concerned in regulation of breathing in exercise.
Physiologic. Rev. 30, 220 (1950)

105 GROLLMAN, A.:
Physiological variations in the cardiac output of man. IX. The effect of breathing carbon dioxide, and of voluntary forced ventilation on the cardiac output of man.
Am. J. Physiol. 94, 287 (1930)

106 GROSSE-BROCKHOFF, F. und W. SCHOEDEL:
Über die Änderungen der Erregbarkeit von Atem- und Kreislaufzentrum bei rascher Unterkühlung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 246, 664 (1943)

107 GROSSE-BROCKHOFF, F.:
Hämodynamik der Lungenkreislaufstörungen.
Verhandlg. d. Dtsch. Ges. f. Kreislaufforschg. 17. Tg. Bad Nauheim 1951

117 HALDANE , J. S. und J. G. PRIESTLEY:
Respiration.
Oxford 1935

118 HAMBURGER, H. J.:
Über den Einfluß der Athmung auf die Permeabilität der Blutkörperchen.
Z. f. Biol. 28, 405 (1891)

119 HAMBURGER, H. J.:
Osmotischer Druck und Ionenlehre in den medizinischen Wissenschaften, zugleich ein Lehrbuch physikalisch-chemischer Methoden.
Bd. III Wiesbaden, Bergmann 1904

120 HARING, O. M.:
Cardiac malformations in rats induced by exposure of the mother to carbon dioxyde during pregnancy.
Circulation Research 1960, Vol. VIII, No 6

121 HASSELBALCH, K. A.:
Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlensaure und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl.
Biochem. Z. 78, 113 (1916)

122 HAUSCHILD, F.:
Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie.
Leipzig 1956, 342

123 HÄUSLER, G.:
Zur Technik und Spezifität des histochemischen Carboanhydrasenachweises im Modellversuch und in Gewebsschnitten von Rattennieren.
Histochemie 1, 29 (1958)

124 HEGGLIN, R.:
Differentialdiagnose Innerer Krankheiten, IX. Auflg.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1963

108 HÄBISCH, H.:
Über den Gaswechsel bei Ruhe und Arbeit unter kurz- und langfristiger CO_2-Einwirkung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 251, 594 (1949)

109 HAGGARD, H. W. and Y. HENDERSON:
Hemato-respiratory functiones.
VII. The reversible alteration of the $H_2CO_3/NaHCO_3$ equilibrium in blood and plasma under variations of CO_2 tension and their mechanism.
J. of Biol. Chem. 45, 189 (1920)

110 HALDANE, J. S. and L. J. SMITH:
The physiological effects of air vitiated by respiration.
J. of Path. 1, 168 (1892)

111 HALDANE, J. S. and J. G. PRIESTLEY:
The regulation of the lung-ventilation.
J. of Physiol. 32, 225 (1905)

112 HALDANE, J. S. and E. P. POULTON:
The effects of want of oxygen on respiration.
J. of Physiol. 37, 390 (1908)

113 HALDANE, J. S.:
The variations in the effective dead space in breathing.
Am. J. Physiol. 38, 20 (1915)

114 HALDANE, J. S. and MAVROGORDATO:
The vagus regulation of breathing.
J. of Physiol. 50 (1916)

115 HALDANE, J. S., KELLAS, A. M. and E. L. KENNAWAY:
Experiments on acclimatisation to reduced atmospheric pressure.
J. of Physiol. 53, 181 (1919/20)

116 HALDANE, J. S.:
Respiration
Yale univ. press 1922

125 HELMONT, J. B. van
zitiert in LANDOIS-ROSEMANN:
Physiologie des Menschen 26. Auflg., S. 246
Urban und Schwarzenberg München-Berlin 1950

126 HENDERSON, L. J. und K. SPIRO:
Zur Kenntnis der Ionengleichgewichts im Organismus.
I. Teil: Über Basen- und Säuregleichgewicht im Harn.
Biochem. Z. 15, 105 (1909)

127 HENDERSON, L. J.:
Das Gleichgewicht zwischen Basen und Säuren im tierischen Organismus.
Ergebn. Physiol. 8, 224 (1909)

128 HENDERSON, L. J.:
Blood as a physiochemical system.
J. Biol. Chem. 46, 411 (1921)

129 HENDERSON, L. J.:
Blood.
New Haven: Yale, 1928

130 HENDERSON, L. J.:
Blut, seine Pathologie und Physiologie.
Dresden und Leipzig 1932

131 HENDERSON, Y.:
Acapnia and shock.
I. Carbon-dioxide as a factor in the regulation of the heart-rate.
Am. J. Physiol. 21, 126 (1908)

132 HENDERSON, Y. and H. W. HAGGARD:
Respiratory Regulation of the CO_2 capacity of the blood
J. of Biol. Chem. 33, 333 (1918)
I High levels of CO_2 and Alkali.
II Low levels of CO_2 and alkali induced by ether.
III The effects of excessive pulmonary ventilation.
IV The sequence of trauma, excessive breathing, reduced CO_2 capacity, and shock.

133 HENSEL, H.:
Auslösung von Kältezittern durch Kohlensäureatmung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 252, 107 (1949/50)

134 HERING, E. und J. BREUER:
135 Die Selbststeuerung der Atmung durch den Nervus vagus.
Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien 57, 672 (1868); 58, 909 (1868)

136 HERTZ, C. W., WITZLEB, E., FREUND, H. und M. SCHLEPPER:
Reflektorische Beeinflussung der Atmung durch Änderung der CO_2-Konzentration bzw. Lungencapillaren: Ein bisher unbekannter Atemreflex?
Klin. Wschr. 1961, 650

137 HESS, W. R.:
Kritik der Hering-Breuerschen Lehre von der Selbststeuerung der Atmung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 226, 198 (1930)

138 HESS, W. R.:
Die Regulierung der Atmung.
Georg Thieme Verlag Leipzig 1931

139 HESS, W. R. und O. A. M. WYSS:
Die Analyse der physikalischen Atmungsregulierung an Hand der Aktionsstrombilder des Phrenicus.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 237, 761 (1936)

140 HESSER, C. M.:
Central and chemoreflex components in the respiratory activity during acid-base displacements in the blood.
Acta physiol. scand. (Stockh.) 18, Suppl. 64 (1949)

141 HEYMANS, C.:
Über reflektorische Einflüsse auf das Atemzentrum.
Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforschg. 1928, 92

142 HEYMANS, C., BOUCKAERT, J. J. et L. DAUTREBANDE:
Sinus carotidien et reflexes respiratoires. II.
Arch. internat. Pharmacodynamie 39, 400 (1930)

143 HEYMANS, C. and J. J. BOUCKAERT:
Sinus caroticus and respiratory reflexes.
J. of Physiol. 69, 254 (1930)

144 HEYMANS, C.:
Beziehungen zwischen Blutdruck, Herzfrequenz, Blutgefäßtonus und Lungenventilation.
Klin. Wschr. 1930, 673

145 HEYMANS, C., BOUCKART, J. J. et L. DAUTREBANDE:
Sinus carotidien et reflexes respiratoires. III.
Arch. internat. Pharmacodynamie 40, 54 (1931)

146 HEYMANS, C., BOUCKAERT, J. J. und L. DAUTREBANDE:
Weitere Untersuchungen über die Blutdruckzügler und die reflektorische Atmungsregulation durch innere Druck- und chemische Reize.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 230 283 (1932)

147 HEYMANS, C. et J. J. BOUCKAERT:
Dissociation des deux sensibilités réflexogènes de la bifurcation carotidienne: sensibilité chimique et sensibilité à la pression.
C. R. Soc. Biol. Paris 112, 1240 (1933)

148 HEYMANS, C. et P. RIJLART:
Le courant d'action du nerf du sinus carotidien intact.
C. R. Soc. Biol. (Paris) 113, 69 (1933)

149 HEYMANS, C., BOUCKAERT, J. J. et P. REGNIERS:
Le Sinus carotidien.
Doin u. Co. Paris 1933

150 HICKMAN, H. H.:
A lettre on suspended animation.
Ironbridge 1824

151 HILL, L. and M. FLACK:
The effect of excess of carbon dioxide and of want of oxygen upon the respiration and the circulation.
J. of Physiol. 37, 77 (1908)

152 HOCHHEIM, K.:
Arb. aus d. Path. Inst. Göttingen, Berlin 1903, 421
zitiert bei KLOOS, K. F.: Pulmonale Hyaline Membranen.
Dtsch. med. Wschr. 84, 78 (1959)

153 HOFF, F.:
Klinische Physiologie und Pathologie 6. Auflg.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1962

154 HOFF, H. E. and C. G. BRECKENRIDGE:
The neurogenesis of respiration.
Fulton's Textbook of Physiology, 17. Auflg., 843 (1955)

155 HÖLSCHER, B., BÖCKH, E. M. und W. HARDEGG:
Der histo-physiologische Effekt chronischer Methylthiouracileinwirkung auf das innersekretorische System bei der Ratte.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 251, 98 (1949)

156 HOLST, A.:
Tidskrift for den norske Laegeforening 1894, 1. Mai
zitiert bei KOBERT, R.:
Lehrbuch der Intoxikationen II. Bd., 1160
Enke Verlag Stuttgart 1906

157 HOOKER, D. R.:
The chemical regulation of vascular tone as studied upon the perfused blood vessels of the frog.
Am. J. Physiol. 28, 361 (1911)

158 HOOKER, D. R.:
The effect of carbon dioxide and of oxygen upon muscular tone in the blood vessels and alimentary canal.
Am. J. Physiol. 31, 47 (1912)

159 HÜGIN, F. und F. VERZÁR:
Untersuchungen über die Arbeitshypertrophie des Herzens bei jungen und alten Ratten.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 262, 181 (1955/56)

160 HUNGERLAND, W.:
Säure-Basen-Haushalt
in BROCK, J.: Biologische Daten für den Kinderarzt.
Bd. II 2. Auflg. Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954

161 HÜRTHLE, K.:
Untersuchungen über die Innervation der Hirngefäße.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 44, 561 (1889)

162 ITAMI, S.:
The action of carbon dioxide on the vascular system.
J. of Physiol. 45, 338 (1912)

163 JACOBS, M. H.:
To what extent are the physiological effects of carbon dioxide due to hydrogen ions?
Am. J. Physiol. 51, 321 (1920)

164 JACOBS, M. H.:
The production of intrazellular acidity by neutral and alkaline solutions containing carbon dioxide.
Am. J. Physiol. 53, 457 (1920)

165 JERUSALEM, E. and E. H. STARLING:
On the significance of carbon dioxide for the heart beat.
J. of Physiol. 40, 279 (1910)

166 KATSAROS, B., H. H. LOESCHCKE, D. LERCHE, H. SCHÖNTHAL und N. HAHN:
Wirkung der Bicarbonat-Alkalose auf die Lungenbelüftung beim Menschen. Bestimmung der Teilwirkungen von pH und CO_2-Druck auf die Ventilation und Vergleich mit den Ergebnissen bei Acidose.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 271, 732 (1960)

167 KAUFMANN, E.:
Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie.
9./10. Aufl., S. 331, Berlin, Leipzig: de Gruyter 1931

100 GOLLWITZER-MEIER, Kl. und E. LERCHE:
Reflektorischer und zentraler Anteil der Kohlensäurewirkung auf die Atmung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 244, 145 (1940)

101 GOLLWITZER-MEIER, Kl. und Oreste PINOTTI:
Über die Nachdauer (Hysteresis) der Erregung des Atemzentrums bei der Kohlensäureatmung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 249, 17 (1948)

102 GRAY, J. S.:
Pulmonary Ventilation and its Physiological Regulation.
Springfield 1950

103 GREMELS, H. and E. H. STARLING:
On the influence of hydrogen concentration and of anoxemia upon heart volume.
J. of Physiol. 61, 297 (1926)

104 GRODINS, S. F.:
Analysis of factors concerned in regulation of breathing in exercise.
Physiologic. Rev. 30, 220 (1950)

105 GROLLMAN, A.:
Physiological variations in the cardiac output of man. IX. The effect of breathing carbon dioxide, and of voluntary forced ventilation on the cardiac output of man.
Am. J. Physiol. 94, 287 (1930)

106 GROSSE-BROCKHOFF, F. und W. SCHOEDEL:
Über die Änderungen der Erregbarkeit von Atem- und Kreislaufzentrum bei rascher Unterkühlung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 246, 664 (1943)

107 GROSSE-BROCKHOFF, F.:
Hämodynamik der Lungenkreislaufstörungen.
Verhandlg. d. Dtsch. Ges. f. Kreislaufforschg. 17. Tg. Bad Nauheim 1951

117 HALDANE , J. S. und J. G. PRIESTLEY:
Respiration.
Oxford 1935

118 HAMBURGER, H. J.:
Über den Einfluß der Athmung auf die Permeabilität der Blutkörperchen.
Z. f. Biol. 28, 405 (1891)

119 HAMBURGER, H. J.:
Osmotischer Druck und Ionenlehre in den medizinischen Wissenschaften, zugleich ein Lehrbuch physikalisch-chemischer Methoden.
Bd. III Wiesbaden, Bergmann 1904

120 HARING, O. M.:
Cardiac malformations in rats induced by exposure of the mother to carbon dioxyde during pregnancy.
Circulation Research 1960, Vol. VIII, No 6

121 HASSELBALCH, K. A.:
Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlensäure und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl.
Biochem. Z. 78, 113 (1916)

122 HAUSCHILD, F.:
Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie.
Leipzig 1956, 342

123 HÄUSLER, G.:
Zur Technik und Spezifität des histochemischen Carboanhydrasenachweises im Modellversuch und in Gewebsschnitten von Rattennieren.
Histochemie 1, 29 (1958)

124 HEGGLIN, R.:
Differentialdiagnose Innerer Krankheiten, IX. Auflg.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1963

108 HÄBISCH, H.:
Über den Gaswechsel bei Ruhe und Arbeit unter kurz- und langfristiger CO_2-Einwirkung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 251, 594 (1949)

109 HAGGARD, H. W. and Y. HENDERSON:
Hemato-respiratory functiones.
VII. The reversible alteration of the $H_2CO_3/NaHCO_3$ equilibrium in blood and plasma under variations of CO_2 tension and their mechanism.
J. of Biol. Chem. 45, 189 (1920)

110 HALDANE, J. S. and L. J. SMITH:
The physiological effects of air vitiated by respiration.
J. of Path. 1, 168 (1892)

111 HALDANE, J. S. and J. G. PRIESTLEY:
The regulation of the lung-ventilation.
J. of Physiol. 32, 225 (1905)

112 HALDANE, J. S. and E. P. POULTON:
The effects of want of oxygen on respiration.
J. of Physiol. 37, 390 (1908)

113 HALDANE, J. S.:
The variations in the effective dead space in breathing.
Am. J. Physiol. 38, 20 (1915)

114 HALDANE, J. S. and MAVROGORDATO:
The vagus regulation of breathing.
J. of Physiol. 50 (1916)

115 HALDANE, J. S., KELLAS, A. M. and E. L. KENNAWAY:
Experiments on acclimatisation to reduced atmospheric pressure.
J. of Physiol. 53, 181 (1919/20)

116 HALDANE, J. S.:
Respiration
Yale univ. press 1922

125 HELMONT, J. B. van
zitiert in LANDOIS-ROSEMANN:
Physiologie des Menschen 26. Auflg., S. 246
Urban und Schwarzenberg München-Berlin 1950

126 HENDERSON, L. J. und K. SPIRO:
Zur Kenntnis des Ionengleichgewichts im Organismus.
I. Teil: Über Basen- und Säuregleichgewicht im Harn.
Biochem. Z. 15, 105 (1909)

127 HENDERSON, L. J.:
Das Gleichgewicht zwischen Basen und Säuren im tierischen Organismus.
Ergebn. Physiol. 8, 224 (1909)

128 HENDERSON, L. J.:
Blood as a physiochemical system.
J. Biol. Chem. 46, 411 (1921)

129 HENDERSON, L. J.:
Blood.
New Haven: Yale, 1928

130 HENDERSON, L. J.:
Blut, seine Pathologie und Physiologie.
Dresden und Leipzig 1932

131 HENDERSON, Y.:
Acapnia and shock.
I. Carbon-dioxide as a factor in the regulation of the heart-rate.
Am. J. Physiol. 21, 126 (1908)

132 HENDERSON, Y. and H. W. HAGGARD:
Respiratory Regulation of the CO_2 capacity of the blood.
J. of Biol. Chem. 33, 333 (1918)
I High levels of CO_2 and Alkali.
II Low levels of CO_2 and alkali induced by ether.
III The effects of excessive pulmonary ventilation.
IV The sequence of trauma, excessive breathing, reduced CO_2 capacity, and shock.

202 LOESCHCKE, H. H.:
Über den Einfluß von CO_2 auf die Bestandspotentiale der Hirnhäute.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 262, 532 (1955/56)

203 LOESCHCKE, H. H., KOEPCHEN, H. P. und K. H. GERTZ:
Über den Einfluß von Wasserstoffionenkonzentration und CO_2-Druck im Liquor cerebrospinalis auf die Atmung?
Pflügers Arch. ges. Physiol. 266, 569 (1958)

204 LOESCHCKE, H. H., B. KATSAROS und D. LERCHE:
Differenzierung der Wirkungen von CO_2-Druck und Wasserstoffionenkonzentration im Blut auf die Atmung beim Menschen.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 270, 461 (1960)

205 LOESCHCKE, H. H.:
Beziehungen zwischen CO_2 und Atmung.
Anaesthesist 9, 38 (1960)

206 LOEWY, A.:
Experimentelle Studien über das Atemzentrum in der Medulla oblongata und die Bedingungen seiner Tätigkeit.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 42, 245 (1888)

207 LOEWY, A.:
Über den Tonus des Lungenvagus.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 42, 273 (1888)

208 LOEWY, A.:
Beitrag zur Kenntnis der bei Muskeltätigkeit gebildeten Atemreize.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 42, 281 (1888)

209 LOEWY, A.:
Zur Kenntnis der Erregbarkeit des Atemzentrums.
Pflügers Arch. ges.Physiol. 47, 601 (1890)

210 LOEWY, A.:
Über den Einfluß der verdünnten Luft und des Höhenklimas auf den Menschen.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 66, 477 (1897)

211 LOEWY, A.:
Kohlensäure.
in HEFFTER-HEUBNERS Hb. d. exp. Pharmakol. Berlin 1923, Bd. 1, 78

211a LOEWY, A.:
Physiologie des Höhenklimas.
Berlin Springer Verlag 1932

212 LÖFFLER, W.:
Die Physiologie der Atmungsregulation.
in BERGMANN: Handbuch der Inneren Medizin 4. Bd. 1. Teil, 383 (1956)

213 LÖHR, H.:
Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie der Lunge.
Z. exper. Med. 39, 67 (1924)

214 LORENTE de NO, R.:
A study of nerve physiology.
Rockefeller Inst. Med. Res. 131/132 (1947)
Kap. III, 148: Carbon dioxide and nerve function.

215 LUEKEN, B. und C. TIMM:
Über die Erregbarkeit des Atemzentrums in den einzelnen Phasen des Atemcyklus.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 249, 241 (1948)

216 LUMSDEN, Th.:
The regulation of respiration. Part I.
J. Physiol. (Lond.) 58, 81 (1923)

217 LUMSDEN, Th.:
The regulation of respiration. Part II.
J. Physiol. (Lond.) 58, 111 (1923)

218 MACLEOD, J. J. R. and S. U. PAGE:
The relationship between nervous and hormone contr of the respiratory centre.
Am. J. Physiol. 60, 134 (1922)

219 MAGNUS (1837)
zitiert in LANDOIS-ROSEMANN:
Physiologie des Menschen 26. Auflg., S. 246
Urban und Schwarzenberg München-Berlin 1950

220 MALORNY, G.:
Das Verhalten der Elektrolyte im Blut und Gewebe bei erhöhten CO_2-Spannungen der Atmungsluft.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. u. Parmak. 205, 684 (1948)

221 MALORNY, G.:
Zur Frage des Kohlensäurezusatzes bei der künstlic Beatmung.
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 62, 581 (1956)

222 MASLAND, W. S. and W. S. YAMAMOTO:
Abolition of ventilatory response to inhaled CO_2 by neurological lesions.
Am. J. Physiol. 203, 789 (1962)

223 MATHISON, G. C.:
The effects of asphyxia upon medullary centres. Part I. The vaso-motor centre.
J. of Physiol. 42, 283 (1911)

224 MATTHES, K. und R. FALK:
Untersuchungen über den Einfluß von Sauerstoffmang und Kohlensaureatmung auf den peripheren Kreislauf
Luftfahrtmedizin 5. Bd., 2. Heft (1941)

225 MAURATH, J. und P. HAUER:
Säure-Basengleichgewicht und Atemregulation bei ch nischer Hypoxämie.
Klin. Wschr. 1952, 315

226 MAYOW
zitiert in LANDOIS-ROSEMANN:
Physiologie des Menschen 26. Auflg., S. 246
Urban und Schwarzenberg München-Berlin 1950

227 MECHELKE, K., NUSSLER, E. und W. ULMER:
Über den Einfluß erhöhter alveolärer Kohlensäuredru auf den Blutdruck und die Stromstärke im großen und kleinen Kreislauf.
Z. f. Kreislaufforschg. 47, 596 (1958)

228 MEDUNA, L. J.:
Carbon Dioxide Therapy.
A Neurophysiological Treatment of Nervous.
Charles C. Thomas. Springfield. Illinois USA 1958

229 MEESSEN, H.:
Organveränderungen nach experimenteller Kohlendioxydvergiftung.
Schweiz. Med. Wschr. 43, 1135 (1947)

230 MEESEN, H.:
Chronic carbon dioxyde poisoning.
Arch. Path. (Chicago) 45, 36 (1948)

240 MELLEROWICZ, H.:
Ergometrie
Urban und Schwarzenberg München-Berlin 1962

241 MEVES, H.:
Die Wirkung der Wasserstoffionen und der Kohlensäure auf Gefäße und Muskulatur der Froschlunge.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 257, 259 (1953)

242 MEVES, H.:
Die Wirkung der Wasserstoffionen und der Kohlensäure auf die Nervenleitungsgeschwindigkeit.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 261, 249 (1955)

243 MEVES, H.:
Die Wirkung der Kohlensäure auf lebende Gewebe.
Dr. A. Hüthig Verlag Heidelberg-Frankfurt/M. 1958

244 MIESCHER-RÜSCH, F.:
Bemerkungen zur Lehre von den Atembewegungen.
Arch. Physiol. 5, 355 (1885)

245 MILLER, A. T.:
Acclimatization to carbon dioxide. A study of chemical and cellular changes in the blood.
Am. J. Physiol. 129, 524 (1940)

246 MONNIER, A. M.:
Die funktionelle Bedeutung der Dämpfung in der Nervenfaser.
Ergebn. Physiol. 48, 230 (1955)

247 MÜLLER, K.-J.
Histologische Nierenveränderungen bei Ratten infolge subakuter experimenteller Hyperkapnie.
Inaugural Dissertation F.U. Berlin 1962

248 NAHAS, G. G. and H. M. CAVERT:
Cardiac depressant effect of CO_2 and its reversal.
Am. J. Physiol. 190, 483 (1957)

249 NASH, Th. P. and St. R. BENEDICT:
The ammonia content of the blood, and its bearing on the mechanism of acid neutralization in the animal organism.
J. of Biol. Chem. 48, 463 (1921)

250 NASSE, H.:
Untersuchungen über den Austritt und Eintritt (Transsudation und Diffusion) durch die Wand der Haargefäße.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 16, 604 (1878)

251 NIEDERGERKE, R.:
Reizschwelle und Leitungsgeschwindigkeit des Froschnerven unter Kohlensäureeinwirkung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 254, 193 (1951)

252 NIEDERGERKE, R. und R. STÄMPFLI:
Die Kohlensäurewirkung an der einzelnen markhaltigen Nervenfaser bei Rheobasenbestimmungen.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 258, 95 (1953)

253 NIELSEN, M.:
Untersuchungen über die Atemregulation beim Menschen.
Skand. Arch. Physiol. 74, Suppl. Nr. 10, 83 (1936)

254 NIELSEN, M.:
Die Respirationsarbeit bei Körperruhe und bei Muskelarbeit.
Skand. Arch. Physiol. 74, 299 (1936)

255 NIELSEN, M.:
Die Regulation der Körpertemperatur bei Muskelarbeit.
Skand. Arch. Physiol. 79, 193 (1938)

256 NISELL, O.:
The action of oxygen and carbon dioxide on the bronchioles and vessels of the isolated perfused lungs.
Acta physiol. scand. 21, 73 (1951)

257 NISELL, O.:
The influence of blood gases on the pulmonary vessels of the cat.
Acta physiol. scand. 23, 85 (1951)

258 OCHWADT, B.:
Über Bicarbonatausscheidung und Kohlensäuresystem im Harn während akuter Hypoxie.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 249, 452 (1947)

259 OCHWADT, B.:
Über Rückresorption und Ausscheidung von Bicarbonat durch die Niere während der Hyperventilationsalkalose.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 252, 529 (1950)

260 OCHWADT, B. and R. F. PITTS:
Effects of intravenous infusion of carbonic anhydrase on carbon dioxyde tension of alkaline urine.
J. Physiol. 185, 426 (1956)

261 OCHWADT, B., BÜCHERL, E. S., KREUZER, H. und H. H. LOESCHCKE:
Beeinflussung der Atemsteigerung bei Muskelarbeit durch partiellen neuromuskulären Block (Tubocurarin)
Pflügers Arch. ges. Physiol. 269, 613 (1959)

262 OPITZ, E.:
Entthronung der Kohlensäure? Betrachtung über Atemregulation.
Klin. Wschr. 1941, 1161

263 OTIS, A. B.:
Application of GRAY's theory of respiratory control to the hyperpnea produced by passive movements of the limbs.
J. appl. Physiol. 1, 743 (1949)

264 PADGET, P.:
The respiratory response to carbon dioxide.
Am. J. Physiol. 83, 384 (1928)

265 PARADE, G. W.:
Beobachtungen über Kohlensaurevergiftungen bei dem Neuroder Unglück.
Dtsch. med. Wschr. 1930, 1385

266 PARADE, G. W.:
Herzschädigung nach Kohlensaurevergiftung.
Klin. Wschr. 1930, 1310

267 PEARCE, R. G.:
Studien über antagonistische Nerven.
VIII. Untersuchung zur Dynamik der Gefäßverengung und -erweiterung und über die Umkehr peripherer Erregung in Hemmung.
Z. Biol. 62, 243 (1913)

268 PENTSCHEW, A.:
Kohlensaurevergiftung
in LUBARSCH, O., HENKE, F. und R. RÖSSLER:
Handb. spez. Path. u. Hist. XIII/II, S. 2203
Springerverlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1958

269 PFLÜGER, E.:
Über die Ursache der Atembewegungen, sowie der Dyspnoe und Apnoe.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 1, 61 (1868)

270 PICHOTKA, J.:
Über die histologischen Veränderungen der Lunge nach Atmung von hoch-konzentriertem Sauerstoff im Experiment.
Inaugural Dissertation Freiburg 1941

271 PICHOTKA, J., und H. A. KÜHN:
Experimentelle und morphologische Untersuchungen zur Sauerstoffvergiftung.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 204, 336 (1947)

272 PITTS, R. F.:
The comparison of urea with urea and ammonia clearances in acidotic dogs.
J. Clin. Invest. 15, 571 (1936)

273 PITTS, R. F. and W. D. LOTSPEICH:
Bicarbonate and the renal regulation of acid-base balance.
Am. J. Physiol. 147, 138 (1946)

274 PITTS, R. F.:
Renal excretion of acid.
Federat. Proc. 7, 418 (1948)

275 PITTS, R. F.:
Über aktive Transportmechanismen in den Tubuli der Nie
Klin. Wschr. 1955, 465

276 PITTS, R. F.:
Die renale Rückresorption und Ausscheidung von Bicarbo
3. Freiburger Symposion 1954, S. 98 Springer Verlag

, R. F.:
ology of the kidney and body fluids.
k Medical Publishers, Chicago 1963

R. E. L.:
logic of the Fetus and the Newborn.
go/III 1952

I. P.:
respiratory chemo-sensitivity and its
lenship to peripheral nerve carbon dioxide-
tivity.
e, 196, 779 (1962)

H. and A. B. OTIS:
nuous analysis of alveolar gas composition
g work, hyperpnea, hypercapnia and anoxia.
pl. Physiol. 1, 717 (1949)

, J. H. and E. B. BROWN:
nism of splenic contraction produced by severe
capnia.
. Physiol. 197, 1079 (1959)

W. S., GRAWFORD, C. R., WOLFF, P. A.,
RUL, D. O., HODGES, H. and H. S. SCHLESINGER:
ffect of carbonic anhydrase inhibitor 6063 on acid
tion and gastric potential.
. Physiol. 171, 759 (1952)

H.:
otorische Regulationen.
n. d. Physiol. 32, 28 (1931)

H.:
nsäureatmung und Senkungen des O_2-Verbrauches.
. Ges. Wiss. Göttingen, Biol. 2, 229 (1936)
rt nach W. SCHOEDEL

H. und U. OTTO:
phlensäure im Dienste der Kreislaufanpassung.
ers Arch. ges. Physiol. 243, 303 (1940)

H., MERTENS, O. und E. S. BÜCHERL:
ein Regulationssystem "Milz-Leber" für den
tiven Stoffwechsel der Körpergewebe und
ders des Herzens.
aturwissenschaften 36, 233 u. 260 (1949)

H.:
eeinflussung von Coronar- oder Hypoxie-
ten Myocard-Insuffizienzen durch Milz und
.
ers Arch. ges. Physiol. 253, 435 (1951)

H. und M. SCHNEIDER:
hrung in die Physiologie des Menschen.
uflg. Springer Verlag 1955 Berlin-Göttingen-Heidelberg

CH, W.:
al pCO_2 and cerebral hemodynamics.
. Physiol. 206, 25 (1964)

N, A. S., ETSTEIN, B. and W. B. SCHWARZ:
egulation of renal bicarbonate reabsorption by
a carbon dioxyde tension.
in. Invest. 32, 972 (1953)

, E. D.:
ralities of acid-base-regulation in chronic
nary disease, with special reference to hyper-
a and extracellular alkalosis.
gl. J. of Med. 268, 917 (1963)

AUM, J. D.:
in. Invest. 21, 735 (1942)

et bei N. ZÜLLNER:
NHÄUSERS Lehrbuch des Stoffwechsels und der
echselkrankheiten.
lg. Thieme Verlag Stuttgart 1957

293 ROSENTHAL, I.:
Studien über Atembewegungen.
Arch. Anat., Physiol u. wiss. Med. 1864, 456

294 ROSENTHAL, I.:
Physiologie der Atembewegungen und der Innervation derselben.
In HERMANN: Handbuch der Physiologie
Bd. 4/II, 165 (1882)

295 ROSSIER, P. H. und K. WIESINGER:
Lungenfunktion und Säure-Basen-Gleichgewicht des Blutes.
Schweiz. Med. Wschr. 1947, 55

296 ROSSIER, P. H.:
Lungenkreislauf und Lungenfunktion.
Verh. d. dtsch. Ges. f. Kreislaufforschg. 17. Tg.
Bad Nauheim 1951

297 ROSSIER, P. H., BÜHLMANN, A. und K. WIESINGER:
Physiologie und Pathophysiologie der Atmung.
2. Auflg. Springer Verlag 1958 Berlin-Göttingen-Heidelberg

298 ROUGHTON, F. J. W.:
Diffusion and chemical reaction velocity as joint factors in determining rate of uptake of O_2 and CO by red blood cells.
Proc. Roy. Soc. s. B. 111, 1 (1932)

299 ROUGHTON, F. J. W.:
Recent work on carbon dioxide transport by the blood.
Physiologic. Rev. 15, 241 (1935)

300 ROUGHTON, F. J. W.:
Same recent work on the chemistry of carbon dioxide transport by the blood.
Harvey Lectures 29, 96 (1943)

301 ROUGHTON, F. J. W.:
The role of carbamino compounds of hemoglobin on the respiratory transport of CO_2 by the blood.
J. of Physiol. 109, 12 (1949)

302 ROUGHTON, F. J. W. and J. C. KENDREW:
Hemoglobin, a symposium based on a conference held at Cambridge in June 1948 in memory of Sir J. BARCROFT.
Butterworths Scientific Publ. London 1949

303 ROUGHTON, F. J. W.:
In: Handbook of Respiratory Physiology.
USAF School of Aviation Medicine.
Randolph Field 1954, Kapitel 5

304 RYBERG, C.:
The importance of sodium ions for the excretion of ammonium and hydrogen ions in the urine.
Acta physiol. scand. (Stockh.) 15, 161 (1948)

305 SARRE1THER, W. und J. RÖCKEL:
Ein Beitrag zur Stoffwechselrhythmik der Ratten.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 252, 620 (1950)

306 SCHÄFER, K. E.:
Atmung und Säure-Basengleichgewicht bei langdauerndem Aufenthalt in 3 % CO_2.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 251, 689 (1949)

307 SCHÄFER, K. E.:
Die Beeinflussung der Psyche und der Erregungsabläufe im peripheren Nervensystem unter langdauernder Einwirkung von 3 % CO_2.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 251, 716 (1949)

308 SCHÄFER, K. E.:
Der Einfluß eines langdauernden Aufenthaltes in 3 % CO_2 auf die Hirnaktionsströme.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 251, 726 (1949)

309 SCHÄFER, K. E., STORR, H. und K. SCHEER:
Über langdauernde Einwirkung verschieden hoher CO_2-Konzentrationen auf Meerschweinchen.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 251, 741 (1949)

310 SCHÄFER, K. E., KLEIN, H. und K. H. ZINCK:
Experimentelle Untersuchungen über den Zusam enhang von Mark und Rinde der Nebenniere unter langdauernder CO_2-Einwirkung.
Klin. Wschr. 1950, 179

311 SCHAEFER, K. E.:
Role of carbon dioxide in the physiology of human diving.
Proc. Underwater Physiol. Symposium (Jan. 1955) Washington, D. C.: Natl. Acad. Sci. 1955, p. 131

312 SCHAEFER, K. E.:
Respiratory pattern and respiratory response to CO_2.
J. Appl. Physiol. 13, 1 (1958)

313 SCHAEFER, K. E., B. J. HASTINGS, C. R. CAREY and G. NICHOLS:
Respiratory acclimatization to carbon dioxide.
J. Appl. Physiol. 18, 1071 (1963)

314 SCHAEFER, K. E., G. NICHOLS and C. R. CAREY:
Acid-base balance and blood and urine electrolytes of man during acclimatization to CO_2.
J. Appl. Physiol. 19, 48 (1964)

315 SCHILDEWOLF, G. und R. WEIGLANN:
Über die Wirkung des Kohlendioxyds auf die Thermoreceptoren der Haut.
Klin. Wschr. 1952, 547

316 SCHMIDT, C. F.:
Carotid sinus reflexes to the respiratory center.
Am. J. Physiol. 102, 119 (1932)

317 SCHMIDT, C. F. and J. C. PIERSON:
The intrinsic regulation of the blood vessels of the medulla oblongata.
Am. J. Physiol. 108, 241 (1934)

318 SCHMIDT, C. F. and J. H. COMROE:
Functions of the carotid and aortic bodies.
Physiologic. Rev. 20, 115 (1940)

319 SCHMIDT, H.:
Experimentelle Untersuchungen über das allgemeine Wachstum und die Morphologie der Lunge unter erhöhtem Kohlensäuredruck während der Embryonal- und Postnatalzeit.
Inaugural Dissertation 1964

320 SCHNEIDER, E. C.:
The respiratory exchange and alveolar air changes in man at high altitudes.
Am. J. Physiol. 65, 107 (1923)

321 SCHOEDEL, W.:
Die Atmung.
im Handbuch der Zoologie
Walter de Gruyter Berlin 1956

322 SCHOEDEL, W.:
Die Atmungsregulation.
in BÜCHNER, F., LETTERER, E. und F. ROULET:
Handbuch der Allgemeinen Pathologie
V/1. Teil Hilfsmechanismen des Stoffwechsels, S. 295
Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959

323 SCHOLANDER, P. F.:
Analyzer for accurate estimation of respiratory gases in one half cubic centimeter samples.
J. of Biol. Chem. 167, 235 (1947)

324 SCHULZ, H.:
Über den Gestaltwandel der Mitochondrien im Alveolarepithel unter CO_2- und O_2-Atmung.
Naturwissensch. 43, 205 (1956)

325 SCHULZ, H.:
Die submikroskopische Anatomie und Pathologie der Lunge.
Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959

326 SCHULZ, O.:
zitiert bei KLOOS, K. F.:
Kohlensäure als pathogenetischer Faktor.
Ärztl. Wschr. 1959, 825

327 SCHWAB, M.:
Methoden zur Erfassung von Veränderungen im Säure-Basen-Stoffwechsel.
Thoraxchirurgie 6, 337 (1959)

328 SCHWAB, M. und K. KÜHNS:
Die Störungen des Wasser- und Elektrolyt-Stoffwechs
Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959

329 SCHWARTZ, W. B., JENSON, R. L. and A. S. RELMAN:
The disposition of acid administered to sodium-depl subjects: The renale response and the role of the w boddy buffers.
J. Clin. Invest. 33, 587 (1954)

330 SCHWEIZER, W.:
Untersuchungen über das Lungenvolumen bei Sauerst mangel und bei Kohlensaureanreicherung.
Inaugural Dissertation Basel 1944

331 SCOTT, F. H.:
On the relative parts played by nervous and chemica factors in the regulation of respiration.
J. of Physiol. 37, 301 (1908)

332 SLYKE, D. D. van:
The carbon dioxide carriers of the blood.
Physiologic. Rev. 1, 14 (1921)

333 SLYKE, D. D. van:
Studies of Acidosis.
XVII. The normal and abnormal variations in the acid-base balance of the blood.
J. Biol. Chem. 48, 153 (1921)

334 SMITH, L. J.:
The pathological effects due to increase of oxygen tension in the air breathed.
J. Physiol. (Lond.) 24, 19 (1899)

335 SÖRENSEN, S. P. L.:
Über die Messung und Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration bei biologischen Prozessen.
Ergebn. Physiol. 12, 393 (1912)

336 SPIELMANN, R.:
Die Abhangigkeit der Erregbarkeit des Atemzentrums von der Schilddrüse (mit Hilfe eines neuen quanti Verfahrens untersucht).
Z. exp. Med. 94, 378 (1934)

337 SPIRO, K. und L. J. HENDERSON:
Zur Kenntnis des Ionengleichgewichts im Organismus.
II. Teil: Einfluß der Kohlensaure auf die Verteilung von Elektrolyten zwischen roten Blutkörperchen und Plasma.
Biochem. Z. 15, 114 (1909)

338 STRIHOU, Ch. Y. de, P. F. GULYASSY and W. B. SCHWARTZ
Effects of chronic Hypercapnia on Electrolyte and Acid-base equilibrium.
J. of Clin. Invest. 41, 2246 (1962)

339 SULLIVAN, W. J. and P. J. DORNAN:
Effects of chronic respiratory acidosis on renal tubu reabsorption of bicarbonate.
Federat. Proc. 13, 148 (1954)

340 SULLIVAN, W. J. and P. J. DORNAN:
The renal response to chronic respiratory acidosis.
J. Clin. Invest. 34, 268 (1955)

...NDSTROEM, E. S.:
...niv. California Pub. 5, 121 (1919)
...zitiert bei OCHWADT, B.:
...ber Bicarbonatausscheidung und Kohlensäuresystem im ...ern während akuter Hypoxie.
...Pflügers Arch. ges. Physiol. 249, 452 (1947)

...LLRY, L.:
...ber das Verhalten der Gefäßnerven bei Störungen der ...spiration.
...Zbl. f. d. med. Wiss. 1864, 722

...RAUBE, L.:
...Über periodische Tätigkeitsäußerungen des vasomoto...schen und Hemmungs-Nervenzentrums.
...Zbl. f. d. med. Wiss. 1865, 881

...SSING, H. H. and K. ZERAHN:
...Active Transport of Sodium as the Source of electric ...current in the short-circuited isolated frog skin.
...Acta physiol. scand. (Stockh.) 23, 110 (1950)

...VERZÁR, F.:
...Die Regulation des Lungenvolumens.
...Pflügers Arch. ges. Physiol. 232, 322 (1933)

...VERZÁR, F. und L. JEKER:
...Die physiologischen Atelektasen der Lunge.
...Pflügers Arch. ges. Physiol. 238, 379 (1937)

...VIETHEN, A. und F. GRÜNEBERG:
...Die Einwirkung von Kohlensäure-Gasgemischen auf die ...Atmung.
...Klin. Wschr. 1929, 887

...WEBER, Erna:
...Grundriß der biologischen Statistik.
...3. Auflg. VEB Gustav Fischer Verlag Jena 1961

...ICK, H.:
...ber die Änderung der Lungenelastizität durch ...hlensäure.
...rch. int. pharmacodyn. 89, 21 (1952)

...ICK, H.:
...ie Wirkung der Kohlensäure auf die Weite der ...ngenalveolen.
...rch. int. pharmacodyn. 89, 40 (1952)

...KER, W.,N. OTT und H. WINTERSTEIN:
...eflektorische und zentrale Anteile der O_2-Mangel- ...nd CO_2-Hyperpnoe des Kaninchens.
... Biol. 114, 230 (1963)

...NTERSTEIN, H.:
...ber die Wirkung der Kohlensäure auf das Central- ...rvensystem.
...rch. (Anat. u.) Physiol. 1900, Suppl. 177

...NTERSTEIN, H.:
...e automatische Tätigkeit der Atemzentren.
...flügers Arch. ges. Physiol. 138, 159 (1911)

...NTERSTEIN, H.:
...e Regulierung der Atmung durch das Blut.
...flügers Arch. ges. Physiol. 138, 167 (1911)

...NTERSTEIN, H.:
...ue Untersuchungen über die physikalisch-chemische ...gulierung der Atmung.
...iochem. Z. 70, 45 (1915)

...TERSTEIN, H.:
... Narkose.
...ringer Verlag Berlin 1919

...TERSTEIN, H.:
... Reaktionstheorie der Atmungsregulation.
...flügers Arch. ges. Physiol. 167, 293 (1921)

358 WINTERSTEIN, H.:
Atmungsregulation und Reaktionsregulation.
Naturwiss. 1923, 625, 644

359 WINTERSTEIN, H.:
Die Reaktionstheorie der Atmungsregulation im Lichte neuerer Untersuchungen.
Klin. Wschr. 1928, 241

360 WINTERSTEIN, H.:
Kohlensäure und Atmungsregulation.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 222, 411 (1929)

361 WINTERSTEIN, H. und G. FRÜHLING:
Ist die CH oder die CO_2 der Regulator der Atmung?
Pflügers Arch. ges. Physiol. 234, 187 (1934)

362 WINTERSTEIN, H.:
Die Automatic der Atmung.
Arch. int.pharmacodyn. 73, 302 (1946)

363 WINTERSTEIN, H.:
Die Atmung ohne Chemoreceptoren.
Arch. int. pharmacodyn. 83, 80 (1950)

364 WINTERSTEIN, H.:
Über die Erregbarkeit der Atmungszentren.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 259, 241 (1954)

365 WINTERSTEIN, H.:
Die chemische Steuerung der Atmung.
Ergebn. Physiol. 48, 328 (1955)

366 ZAEPER, G.:
Fragen der Wechselwirkung zwischen Atmung und Kreislauf.
Klin. Wschr. 1940, 801 u. 850

367 ZINCK, K. H.:
Organveränderungen bei Kohlensäureinwirkung verschiedener Konzentration und Dauer auf das Meerschweinchen.
Verh. dtsch. Ges. Path. 33, 89 (1949)

368 ZUNTZ, N.:
Beiträge zur Physiologie des Blutes.
Inaugural Dissertation Bonn 1868

369 ZUNTZ, N.:
Über die Bedeutung des Sauerstoffmangels und der Kohlensäure für die Innervation der Atmung.
Arch. (Anat. u.) Physiol. 1897, 379

370 ZUNTZ, N. und O. HAGEMANN:
Die Atmung des Pferdes.
Landw. Jahrb. Erg. Bd. 3 (1898)

ANHANG

TABELLEN MIT DEN ORIGINAL-ORGANGEWICHTEN.

(Für jeden Wert gilt die Maßeinheit Gramm.)

VERSUCH A

Kontrollversuch

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
1	0,468	0,772	6,655	0,822	1,337
2	0,481	0,845	6,161	0,782	1,276
3	0,502	0,955	4,511	0,424	1,258
4	0,551	0,910	6,563	0,499	1,259

2,5 Vol. % CO_2

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
5	0,493	0,813	8,412	0,724	1,176
6	0,475	1,005	8,546	0,780	1,289
7	0,548	1,015	7,935	0,686	1,381
8	0,465	0,903	8,074	0,777	1,263

5 Vol. % CO_2

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
9	0,524	0,916	8,315	0,722	1,279
10	0,647	1,183	7,224	0,912	1,627
11	0,581	0,941	7,656	0,814	1,622
12	0,772	1,160	8,933	0,862	1,699

8 Vol. % CO_2

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
13	0,589	0,909	7,556	1,012	1,435
14	0,493	0,864	5,705	0,774	1,226
15	0,543	0,930	6,674	0,690	1,198
16	0,579	0,849	5,368	0,663	1,221

VERSUCH B.

Kontrollversuch

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
17	0,416	0,730	6,902	0,738	1,270
18	0,451	0,891	8,229	0,807	1,267
19	0,530	0,866	8,157	1,564	1,788
20	0,581	0,983	10,232	1,215	1,777
21	0,586	1,113	9,142	1,438	1,482
22	0,506	1,041	8,918	0,920	1,858

10 Vol. % CO_2

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
23	0,405	1,156	5,092	0,719	1,017
24	0,455	0,738	5,172	0,554	1,320
25	0,427	0,732	4,972	0,754	1,079
26	0,506	0,982	6,643	0,950	1,310
27	0,446	0,824	5,697	1,050	1,262
28	0,363	0,829	5,110	0,881	1,181

12 Vol. % CO_2

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
29	0,287	0,544	4,168	0,416	0,969
30	0,478	0,896	6,932	0,882	1,483
31	0,474	0,886	7,505	0,770	1,280
32	0,452	0,794	6,033	0,733	1,306
33	0,437	0,702	6,448	0,827	1,298

20 Vol. % CO_2

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
35	0,556	0,796	5,781	0,941	1,227
36	0,436	0,770	5,685	0,420	0,849

VERSUCH C-WEIBCHEN

Kontrollversuch

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
41	0,478	0,800	7,465	0,987	1,443
42	0,586	0,998	9,208	1,387	1,635
43	0,477	1,057	8,096	0,849	1,360
44	0,361	0,613	6,106	0,534	1,113
45	0,415	0,760	6,919	0,808	1,324
46	0,457	0,722	7,000	0,665	1,217

10 Vol. % CO_2

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
47	0,417	0,759	6,412	0,734	1,162
48	0,391	0,814	6,008	0,591	1,094
49	0,438	0,764	6,208	0,734	1,151
50	0,481	0,665	6,717	0,674	1,310
51	0,310	0,539	3,781	0,619	0,889
52	0,487	0,794	7,058	0,793	1,294

15 Vol. % CO_2.

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
53	0,257	0,798	3,408	0,288	0,771
54	0,521	0,926	7,153	1,090	1,698
55	0,523	0,754	7,032	0,743	1,374
56	0,325	0,514	5,104	0,643	1,030
57	0,405	0,661	5,571	0,404	1,198

20 Vol. % CO_2.

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
58	0,396	0,780	6,042	0,430	1,077
59	0,507	0,973	7,652	1,053	0,410
60	0,413	0,730	6,072	0,614	1,282
61	0,510	0,782	6,250	0,743	1,255
62	0,379	0,753	6,089	0,483	1,046
63	0,519	0,811	6,836	0,651	1,296

VERSUCH C-MANNCHEN.

Kontrollversuch

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
64	0,447	0,849	7,743	1,198	1,440
65	0,390	0,777	7,219	0,810	1,194
66	0,423	0,792	8,708	0,539	1,535
67	0,481	0,769	7,773	1,651	1,485
68	0,340	0,644	6,768	1,024	1,124
69	0,461	0,810	8,691	1,405	1,715

10 Vol. % CO_2

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
70	0,455	0,782	7,099	0,783	1,316
71	0,462	0,807	7,330	1,333	1,440
72	0,393	0,662	6,318	0,751	1,335
73	0,378	0,727	5,430	0,528	1,134
74	0,368	0,660	5,043	0,504	0,986
75	0,321	0,645	4,875	0,703	0,904

15 Vol. % CO_2

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
76	0,386	0,584	4,876	0,520	0,966
77	0,419	0,796	5,335	0,519	1,118
78	0,413	0,676	5,015	0,686	1,192
79	0,440	0,643	6,567	0,862	1,202
80	0,374	0,512	4,999	0,451	1,015
81	0,377	0,580	4,346	0,555	1,045

20 Vol. % CO_2

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
82	0,309	0,535	4,786	0,330	0,848
83	0,442	0,779	6,929	0,795	1,038
84	0,403	0,716	6,399	0,719	1,039
85	0,365	0,562	5,045	0,386	0,959
86	0,375	0,634	6,490	0,643	1,089
87	0,372	0,643	5,171	0,779	0,983

V E R S U C H D - O H N E $NaHCO_3$

Kontrollversuch

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
88	0,500	1,432	8,588	0,917	1,400
89	0,388	1,227	7,425	1,096	1,182
90	0,387	0,945	6,822	0,816	1,032
91	0,492	1,785	9,110	0,748	1,283
92	0,392	1,049	6,518	1,279	1,152
93	0,393	1,095	8,381	1,208	1,193

10 Vol. % CO_2

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
94	0,408	1,275	5,987	0,948	1,174
95	0,384	1,054	6,098	0,893	1,154
96	0,391	1,008	7,748	1,468	1,120
97	0,359	1,219	7,262	1,478	1,023
98	0,393	1,261	6,187	0,817	1,262
99	0,381	0,849	5,923	1,217	1,006

15 Vol. % CO_2

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
100	0,315	0,860	6,327	1,156	1,169
101	0,305	0,868	5,048	0,589	1,109
102	0,326	0,686	5,557	0,420	1,094
103	0,313	0,887	4,700	0,482	1,263
104	0,350	0,565	0,441	0,532	0,897
105	0,301	0,635	4,886	0,459	0,920

20 Vol. % CO_2

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
106	0,368	1,257	5,689	0,668	1,132
107	0,418	0,966	5,403	0,785	1,072
108	0,348	0,804	4,604	0,422	0,792

V E R S U C H D - M I T $NaHCO_3$

Kontrollversuch

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
109	0,412	0,804	7,741	1,349	1,274
110	0,378	0,826	7,726	1,237	1,417
111	0,379	0,921	7,596	1,226	1,314
112	0,417	0,852	6,742	1,017	1,372
113	0,388	0,959	8,196	1,104	1,493
114	0,405	0,910	7,896	0,783	1,190

10 Vol. % CO_2

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
115	0,327	0,872	5,264	0,872	1,047
116	0,360	0,835	6,964	1,320	1,055
117	0,312	0,653	4,179	0,468	1,167
118	0,355	0,927	4,061	0,597	0,965
119	0,327	0,772	5,532	1,147	1,156
120	0,343	0,818	4,793	0,603	1,176

15 Vol. % CO_2

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
121	0,361	0,938	8,176	1,217	1,428
122	0,333	0,799	8,287	0,848	1,390
123	0,384	0,943	5,158	0,614	1,284
124	0,355	0,705	5,944	0,588	1,308
125	0,350	0,985	4,627	0,468	1,185
126	0,382	0,699	6,541	1,003	1,195

20 Vol. % CO_2

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
127	0,363	0,739	5,976	0,498	1,269
128	0,388	0,704	5,686	0,667	2,031

T A B E L L E N M I T D E N O R G A N G E W I C H

U M G E R E C H N E T A U F 1 0 0 G R A M M K Ö

G E W I C H T

(Für jeden wert gilt die Maßeinheit G r a m m.

V E R S U C H A

Kontrollversuch

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
1	0,296	0,489	4,212	0,520	0,859
2	0,306	0,538	3,924	0,498	0,813
3	0,354	0,673	3,177	0,299	0,886
4	0,367	0,607	5,377	0,333	0,839
Summe:	1,323	2,307	15,690	1,650	3,397
Durchschn.	0,331	0,577	3,922	0,413	0,849

2,5 Vol. % CO_2

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
5	0,242	0,399	4,124	0,355	0,476
6	0,246	0,521	4,428	0,404	0,668
7	0,301	0,558	4,360	0,377	0,759
8	0,300	0,583	5,209	0,501	0,815
Summe:	1,089	2,061	18,121	1,637	2,818
Durchschn.	0,272	0,515	4,530	0,409	0,705

V E R S U C H A

5 Vol. % CO_2

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
9	0,238	0,416	3,780	0,328	0,581
10	0,326	0,597	3,648	0,461	0,822
11	0,301	0,488	3,964	0,422	0,840
12	0,349	0,525	4,042	0,390	0,769
Summe	1,214	2,026	15,434	1,601	3,012
Durchschn.	0,304	0,507	3,859	0,400	0,753

8 Vol. % CO_2

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
13	0,344	0,532	4,419	0,592	0,839
14	0,333	0,596	3,934	0,527	0,848
15	0,307	0,525	3,771	0,395	0,677
16	0,408	0,598	3,780	0,467	0,860
Summe:	1,392	2,251	15,904	1,981	3,224
Durchschn.	0,348	0,563	3,976	0,495	0,806

V E R S U C H B

Kontrollversuch

	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
	0,320	0,562	5,309	0,568	0,977
	0,318	0,627	5,788	0,568	0,892
	0,344	0,562	5,297	1,016	1,161
	0,323	0,546	5,684	0,675	0,987
	0,329	0,625	5,136	0,808	0,833
	0,303	0,623	5,340	0,551	1,113
	1,937	3,545	32,554	4,186	5,963
an.	0,323	0,591	5,426	0,698	0,994

10 Vol. % CO_2

	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
	0,379	1,080	4,759	0,672	0,950
	0,396	0,642	4,498	0,482	1,148
	0,411	0,704	4,781	0,725	1,037
	0,351	0,682	4,613	0,660	0,910
	0,378	0,698	4,828	0,890	1,069
	0,349	0,797	4,913	0,847	1,136
	2,264	4,603	28,392	4,276	6,250
hn.	0,377	0,767	4,732	0,713	1,042

V E R S U C H B

12 Vol. % CO_2

	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
	0,435	0,824	6,315	0,630	1,468
	0,359	0,674	5,212	0,663	1,115
	0,379	0,709	6,004	0,616	1,024
	0,430	0,756	5,746	0,698	1,244
	0,374	0,600	5,511	0,707	1,109
	1,977	3,563	28,788	3,314	5,960
schn.	0,395	0,713	5,758	0,663	1,192

20 Vol. % CO_2

	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
	0,670	0,959	6,985	1,134	1,478
	0,552	0,975	7,196	0,532	1,075
	1,222	1,934	14,181	1,666	2,553
schn.	0,611	0,967	7,091	0,833	1,277

V E R S U C H C - W E I B C H E N

Kontrollversuch

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
41	0,389	0,650	6,069	0,802	1,173
42	0,378	0,644	5,935	0,895	1,055
43	0,394	0,874	6,691	0,702	1,124
44	0,368	0,626	6,231	0,545	1,136
45	0,381	0,697	6,348	0,741	1,215
46	0,366	0,578	5,600	0,532	0,974
Summe:	2,276	4,069	36,874	4,217	6,677
Durchschn.	0,379	0,678	6,146	0,703	1,113

10 Vol. % CO_2

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
47	0,379	0,690	5,829	0,667	1,056
48	0,391	0,814	6,008	0,591	1,094
49	0,381	0,664	5,398	0,638	1,001
50	0,408	0,564	5,692	0,571	1,110
51	0,397	0,691	4,874	0,794	1,140
52	0,406	0,662	5,882	0,661	1,078
Summe:	2,362	4,085	33,683	3,922	6,479
Durchschn.	0,394	0,681	5,614	0,654	1,080

V E R S U C H C - W E I B C H E N

15 Vol. % CO_2

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
53	0,467	1,451	6,196	0,524	1,402
54	0,434	0,772	5,961	0,908	1,415
55	0,513	0,739	6,894	0,728	1,347
56	0,445	0,704	6,992	0,881	1,411
57	0,476	0,778	6,554	0,475	1,409
Summe:	2,335	4,444	32,597	3,516	6,984
Durchschn.:	0,467	0,889	6,519	0,703	1,397

20 Vol. % CO_2

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
58	0,445	0,876	6,789	0,483	1,210
59	0,423	0,811	6,377	0,878	1,175
60	0,459	0,811	6,747	0,682	1,424
61	0,490	0,752	6,010	0,714	1,207
62	0,379	0,753	6,089	0,483	1,046
63	0,524	0,819	6,899	0,658	1,309
Summe:	2,720	4,822	38,911	3,898	7,371
Durchschn.:	0,453	0,804	6,485	0,650	1,229

V E R S U C H C - M Ä N N C H E N

Kontrollversuch

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
64	0,336	0,648	5,911	0,914	1,099
65	0,331	0,658	6,118	0,686	1,012
66	0,328	0,614	6,750	0,418	1,190
67	0,394	0,630	6,371	1,353	1,217
68	0,333	0,631	6,635	1,004	1,102
69	0,339	0,596	6,390	1,033	1,261
Summe:	2,061	3,777	38,175	5,408	6,881
Durchschn.:	0,344	0,630	6,363	0,901	1,147

10 Vol. % CO_2

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
70	0,410	0,705	6,395	0,705	1,186
71	0,405	0,708	6,430	1,175	1,263
72	0,357	0,602	5,744	0,683	1,214
73	0,415	0,799	5,967	0,580	1,278
74	0,413	0,742	5,666	0,566	1,108
75	0,391	0,787	5,945	0,857	1,102
Summe:	2,391	4,343	36,147	4,566	7,121
Durchschn.:	0,399	0,724	6,025	0,761	1,187

V E R S U C H C - M Ä N N C H E N

15 Vol. % CO_2

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
76	0,509	0,768	6,416	0,684	1,271
77	0,451	0,856	5,737	0,558	1,191
78	0,417	0,683	5,066	0,693	1,204
79	0,427	0,624	6,376	0,837	1,167
80	0,519	0,711	6,943	0,626	1,410
81	0,477	0,734	5,501	0,703	1,316
Summe:	2,800	4,376	36,039	4,101	7,559
Durchschn.:	0,467	0,729	6,007	0,684	1,250

20 Vol. % CO_2

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
82	0,490	0,849	7,597	0,524	1,346
83	0,475	0,838	7,451	0,855	1,116
84	0,433	0,770	6,881	0,773	1,117
85	0,487	0,749	6,720	0,515	1,279
86	0,419	0,793	8,113	0,804	1,361
87	0,415	0,804	6,414	0,674	1,229
Summe:	2,719	4,803	43,176	4,145	7,448
Durchschn.:	0,453	0,801	7,196	0,691	1,241

V E R S U C H D - O H N E $NaHCO_3$

Kontrollversuch

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
88	0,370	1,061	6,361	0,679	1,037
89	0,298	0,944	5,712	0,843	0,909
90	0,337	0,822	5,932	0,710	0,897
91	0,384	1,395	7,117	0,584	1,002
92	0,360	0,962	5,972	1,173	1,057
93	0,307	0,855	6,547	0,944	0,932
Summe:	2,056	6,039	37,641	4,933	5,834
Durchschn.:	0,343	1,007	6,274	0,822	0,972

10 Vol. % CO_2

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
94	0,371	1,159	5,443	0,862	1,067
95	0,366	1,004	5,808	0,850	1,099
96	0,376	0,969	7,450	1,412	0,720
97	0,386	1,311	7,809	1,589	1,100
98	0,385	1,236	6,066	0,801	1,237
99	0,346	0,772	5,385	1,106	0,915
Summe:	2,230	6,451	37,961	6,620	6,138
Durchschn.:	0,372	1,075	6,327	1,103	1,023

V E R S U C H D - O H N E $NaHCO_3$

15 Vol. % CO_2

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
100	0,438	1,194	8,788	1,606	1,618
101	0,418	1,189	6,915	0,807	1,519
102	0,487	1,024	8,294	0,627	1,633
103	0,441	1,249	7,704	0,788	1,779
104	0,515	0,831	8,001	0,782	1,319
105	0,456	0,962	7,403	0,695	1,394
Summe:	2,755	6,449	47,105	5,305	9,261
Durchschn.:	0,459	1,075	7,851	0,884	1,544

20 Vol. % CO_2

Nummer	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
106	0,409	1,396	6,099	0,762	1,258
107	0,440	1,017	5,687	0,826	1,128
108	0,409	0,946	5,416	0,496	1,144
Summe:	1,258	3,359	17,202	2,084	3,530
Durchschn.:	0,419	1,120	5,734	0,661	1,177

VERSUCH D - MIT $NaHCO_3$

Kontrollversuch

	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
	0,343	0,670	6,451	1,124	1,062
	0,329	0,718	6,718	1,076	1,232
	0,331	0,768	6,330	1,022	1,095
	0,326	0,666	5,267	0,795	1,072
	0,318	0,786	6,718	0,905	1,224
	0,321	0,722	6,267	0,621	0,944
:	1,968	4,330	37,751	5,543	6,629
	0,328	0,722	6,292	0,924	1,105

10 Vol. % CO_2

r	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
	0,419	1,060	6,749	1,118	1,342
	0,507	1,176	9,808	1,859	1,486
	0,395	0,827	5,290	0,592	1,477
	0,444	1,159	5,076	0,746	1,206
	0,348	0,821	5,883	1,220	1,230
	0,404	0,962	5,639	0,709	1,384
:	2,517	6,005	38,445	6,244	8,125
	0,420	1,001	6,408	1,041	1,354

WACHSTUMS-TABELLEN

(Für jeden Wert gilt die Maßeinheit G r a m m .)

VERSUCH A

Kontrollversuch

Nummer	Anfang	4.Tag	11.Tag	20.Tag	33.Tag	39.Tag
1	85	96	110	132	146	158
2	80	90	98	131	146	157
3	85	95	109	137	138	142
4	77	89	98	137	175	150
Summe:	327	370	415	537	605	607
Durch-schnitt:	82	93	104	134	151	152

2,5 Vol. % CO_2

Nummer	Anfang	4.Tag	11.Tag	20.Tag	33.Tag	39.Tag
5	87	98	107	123	152	204
6	90	100	112	137	164	193
7	90	103	119	147	167	182
8	95	107	113	138	188	155
Summe:	362	408	451	545	671	734
Durch-schnitt:	91	102	113	136	168	184

VERSUCH D - MIT $NaHCO_3$

15 Vol. % CO_2

er	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
1	0,397	1,031	8,985	1,337	1,569
2	0,427	1,024	10,627	1,087	1,782
3	0,446	1,096	5,998	0,714	1,493
4	0,455	0,904	7,621	0,754	1,656
5	0,438	1,231	5,784	0,585	1,481
6	0,516	0,945	8,838	1,355	1,615
me:	2,679	6,231	47,853	5,832	9,596
chschn.:	0,447	1,039	7,976	0,972	1,598

20 Vol. % CO_2

per	Herz	Lunge	Leber	Milz	Nieren
7	0,422	0,859	6,942	0,579	1,465
8	0,451	0,819	6,612	0,776	2,362
e:	0,873	1,678	13,554	1,355	3,827
chschn.:	0,437	0,839	6,777	0,678	1,914

VERSUCH A

5 Vol. % CO_2

Nummer	Anfang	4.Tag	11.Tag	20.Tag	33.Tag	39.Tag
9	93	106	115	148	192	220
10	97	103	116	165	192	198
11	105	114	124	150	170	192
12	105	113	127	175	207	221
Summe:	400	436	482	638	751	832
Durch-schnitt:	100	109	121	159	188	208

8 Vol. % CO_2

Nummer	Anfang	4.Tag	11.Tag	20.Tag	33.Tag	39.Tag
13	102	120	129	150	162	171
14	110	120	124	135	140	145
15	117	127	141	173	134	177
16	115	125	132	160	188	142
Summe:	444	492	526	618	624	635
Durch-schnitt:	111	123	132	155	156	159

V E R S U C H - B

Kontrollversuch

Nummer	Anfang	4.Tag	10.Tag	15.Tag
17	98	105	120	130
18	84	95	125	142
19	75	95	128	154
20	85	105	153	180
21	102	123	158	178
22	83	110	148	167
Summe:	527	633	832	951
Durchschnitt:	87,8	105,5	138,7	158,5

10 Vol. % CO_2

Nummer	Anfang	4.Tag	10.Tag	15.Tag
23	100	107	95	107
24	85	100	113	115
25	91	102	95	104
26	93	112	128	144
27	80	100	113	118
28	63	77	98	104
Summe:	512	598	642	692
Durchschnitt:	85,3	99,7	107,0	115,3

V E R S U C H - B

12 Vol. % CO_2

Nummer	Anfang	4.Tag	10.Tag	15.Tag
29	68	70	70	66
30	90	113	128	133
31	99	115	115	125
32	81	95	99	105
33	92	112	95	117
34	63	75	-	-
Summe:	493	580	507	546
Durchschnitt:	82,2	96,7	101,4	109,2

20 Vol. % CO_2

Nummer	Anfang	4.Tag	10.Tag	11.Tag	12.Tag
35	85	107	95	-	83
36	93	97	78	-	79
				Sterbegewicht	
37	85	107	75	74	
38	78	88	74	67	
39	75	92	64	65	
40	78	85	63	62	
Summe:	494	576	449	268	162
Durchschnitt:	82,3	96,0	74,8	67,0	81,0

430
71,7

V E R S U C H - M E I S E N

Kontrollversuch

Nummer	Anfang	4.Tag	6.Tag	10.Tag	13.Tag
41	90	102	108	117	123
42	102	125	132	145	155
43	75	91	95	105	121
44	58	72	77	88	98
45	75	90	98	107	109
46	84	100	108	118	125
Summe:	484	580	618	680	731
Durchschnitt:	81	97	103	113	122

10 Vol. % CO_2

Nummer	Anfang	5.Tag	7.Tag	11.Tag	14.Tag
47	88	95	102	106	110
48	80	87	91	97	100
49	100	103	110	115	115
50	97	109	114	115	118
51	57	66	67	75	78
52	107	105	108	115	120
Summe:	529	565	592	623	641
Durchschnitt:	88	94	99	104	107

V E R S U C H - M E I S E N

15 Vol. % CO_2

Nummer	Anfang	4.Tag	6.Tag	10.Tag	16.Tag
53	50	50	53	55	55
54	91	95	101	107	120
55	97	100	103	99	102
56	63	72	74	77	73
57	72	82	85	87	85
Summe:	373	399	416	425	435
Durchschnitt:	75	80	83	85	87

20 Vol. % CO_2

Nummer	Anfang	5.Tag	7.Tag	11.Tag	17.Tag
58	90	90	90	92	89
59	110	115	120	124	120
60	93	82	90	95	90
61	92	92	102	110	104
62	89	92	97	101	100
63	95	100	103	110	99
Summe:	569	571	602	632	602
Durchschnitt:	95	95	100	105	100

ERSUCH C - MÄNNCHEN

Kontrollversuch

er	Anfang	4.Tag	6.Tag	10.Tag	13.Tag
	58	81	93	117	131
	52	70	82	104	118
	53	77	89	112	129
	58	75	83	110	122
	52	65	72	88	102
	64	77	87	117	136
e:	337	445	506	648	738
h- itt:	56	74	84	108	123

10 Vol. % CO_2

er	Anfang	5.Tag	7.Tag	10.Tag	14.Tag
	83	92	98	106	111
	92	98	104	113	114
	68	78	86	100	110
	58	65	73	90	91
	60	68	75	85	89
	62	68	68	79	82
e:	423	469	504	573	597
h- itt:	71	78	84	96	100

ERSUCH C - MÄNNCHEN

15 Vol. % CO_2

r	Anfang	4.Tag	6.Tag	10.Tag	16.Tag
	80	70	74	70	76
	81	77	85	98	93
	72	77	80	95	99
	85	80	84	96	103
	63	58	57	62	72
	65	65	68	78	79
	446	427	448	499	522
	74	71	78	83	87

20 Vol. % CO_2

	Anfang	4.Tag	7.Tag	11.Tag	17.Tag
	69	69	62	56	63
	75	81	80	72	93
	78	82	78	72	93
	65	75	72	72	75
	62	68	70	66	80
	68	74	78	75	80
	417	449	440	413	484
	70	75	73	69	81

ig: Bei 20 Vol. % CO_2 begann die Beatmung erst am 3. Tage.

VERSUCH D - OHNE $NaHCO_3$

Kontrollversuch

Nummer	Anfang	5.Tag	10.Tag	13.Tag
88	77	110	130	135
89	77	108	125	130
90	72	95	110	115
91	68	102	123	128
92	63	90	105	109
93	68	97	120	128
Summe:	425	602	713	745
Durch- schnitt:	71	100	119	124

10 Vol. % CO_2

Nummer	Anfang	5.Tag	10.Tag	14.Tag
94	75	100	105	110
95	67	87	96	105
96	79	90	97	104
97	70	87	88	93
98	69	93	98	102
99	79	100	105	110
Summe:	439	557	589	624
Durch- schnitt:	73	93	98	104

VERSUCH D - OHNE $NaHCO_3$

15 Vol. % CO_2

Nummer	Anfang	5.Tag	10.Tag	13.Tag
100	71	75	73	72
101	76	70	70	73
102	73	67	65	67
103	77	73	70	71
104	68	67	68	68
105	76	75	70	66
Summe:	431	427	416	417
Durch- schnitt:	72	71	69	70 $\pm 2,9$

$S_M = 1,184$

20 Vol. % CO_2

Nummer	Anfang	2.Tag	6.Tag	10.Tag	14.Tag
106	95	111	105	95	90
107	100	108	107	100	95
108	98	100	102	92	85
Summe:	293	319	314	287	270
Durch- schnitt:	98	106	105	96	90

VERSUCH D - MIT $NaHCO_3$

Kontrollversuch

Nummer	Anfang	5.Tag	10.Tag	13.Tag
109	73	101	118	120
110	65	92	112	115
111	63	92	112	120
112	82	107	121	128
113	68	95	114	122
114	77	103	118	126
Summe:	428	590	695	731
Durchschnitt:	71	98	116	122

10 Vol. % CO_2

Nummer	Anfang	5.Tag	11.Tag	14.Tag
115	74	76	80	78
116	77	80	82	71
117	67	70	75	79
118	67	71	76	80
119	76	75	93	94
120	80	83	86	85
Summe:	441	455	492	487
Durchschnitt:	74	76	82	81

VERSUCH D - MIT $NaHCO_3$

15 Vol. % CO_2

Nummer	Anfang	5.Tag	10.Tag	13.Tag
121	84	87	90	91
122	74	78	77	78
123	65	73	76	86
124	72	69	72	78
125	80	82	80	80
126	72	74	73	74
Summe:	447	463	468	487
Durchschnitt:	75	77	78	81 $\pm$7,5

$S_{\bar{x}}$=3,06

20 Vol. % CO_2

Nummer	Anfang	5.Tag	10.Tag	14.Tag
127	103	95	89	86
128	107	97	91	86
Summe:	210	192	180	172
Durchschnitt:	105	96	90	86

FUTTER UND WASSERVERBRAUCH

VERSUCH A

(Während der Beatmung für die Dauer von 18 Tagen)

	Kontrollversuch		2,5 Vol. % CO_2	
	Futter	Wasser	Futter	Wasser
Summe:	1000 g	1120 cm^3	1160 g	1620 cm^3
Durchschnitt:	250 g	280 cm^3	290 g	405 cm^3

	5 Vo. % CO_2		8 Vol. % CO_2	
	Futter	Wasser	Futter	Wasser
Summe:	1280 g	1680 cm^3	920 g	1200 cm^3
Durchschnitt:	320 g	420 cm^3	230 g	300 cm^3

VERSUCH B

	Kontrollversuch		10 Vol. % CO_2	
	Futter	Wasser	Futter	Wasser
Summe:	1800 g	1860 cm^3	1260 g	1440 cm^3
Durchschnitt:	300 g	310 cm^3	210 g	240 cm^3

	12 Vol. % CO_2		20 Vol. % CO_2	
	Futter	Wasser	Futter	Wasser
Summe:	1080 g	1260 cm^3	660 g	960 cm^3
Durchschnitt:	180 g	210 cm^3	110 g	160 cm^3

VERSUCH C - MÄNNCHEN

	Kontrollversuch		10 Vol. % CO_2	
	Futter	Wasser	Futter	Wasser
Summe:	1620 g	1800 cm^3	1020 g	1740 cm^3
Durchschnitt:	270 g	300 cm^3	170 g	290 cm^3

	15 Vol. % CO_2		20 Vol. % CO_2	
	Futter	Wasser	Futter	Wasser
Summe:	960 g	1380 cm^3	1080 g	1740 cm^3
Durchschnitt:	160 g	230 cm^3	180 g	290 cm^3

VERSUCH C - WEIBCHEN

	Kontrollversuch		10 Vol. % CO_2	
	Futter	Wasser	Futter	Wasser
Summe:	1500 g	1260 cm^3	1080 g	1500 cm^3
Durchschnitt:	250 g	210 cm^3	180 g	300 cm^3

	15 Vol. % CO_2		20 Vol. % CO_2	
	Futter	Wasser	Futter	Wasser
Summe:	960 g	1080 cm^3	900 g	1140 cm^3
Durchschnitt:	160 g	180 cm^3	150 g	190 cm^3

VERSUCH D - OHNE $NaHCO_3$

	Kontrollversuch		10 Vol. % CO_2	
	Futter	Wasser	Futter	Wasse
Summe:	1380 g	1560 cm^3	900 g	1200 c
Durch-schnitt:	230 g	260 cm^3	150 g	200 cm^3

	15 Vol. % CO_2		20 Vol. % CO_2	
	Futter	Wasser	Futter	Wasser
Summe:	600 g	840 cm^3	480 g	960 cm^3
Durch-schnitt:	100 g	140 cm^3	80 g	160 cm^3

VERSUCH D - MIT $NaHCO_3$

	Kontrollversuch		10 Vol. % CO_2	
	Futter	Wasser	Futter	Wasser
Summe:	1320 g	2040 cm^3	660 g	1620 cm^3
Durch-schnitt:	220 g	360 cm^3	110 g	270 cm^3

	15 Vol. % CO_2		20 Vol. % CO_2	
	Futter	Wasser	Futter	Wasser
Summe:	720 g	2460 cm^3	540 g	1740 cm^3
Durch-schnitt:	120 g	410 cm^3	90 g	290 cm^3

TABELLEN MIT DEN STANDARDBICARBONAT-WERTEN

(Alkalireserve - $NaHCO_3^-$ / im Plasma / mE / Liter)

VERSUCH A

Kontrollvers.		2,5 Vol.% CO_2		5 Vol.% CO_2		8 Vol.% CO_2	
Nummer	Wert	Nummer	Wert	Nummer	Wert	Nummer	Wert
1	25,3	5	20,2	9	16,2	13	22,8
2		6		10		14	21,3
3		7		11	18,8	15	26,(
4	18,6	8	20,8	12	18,6	16	19,(
Summe:	43,9		41,0		53,6		89,8
Durch-schnitt:	22,0		20,5		17,9		22,5

VERSUCH B

Kontrollvers.		10 Vol.% CO_2		12 Vol.% CO_2		20 Vol.% CO_2	
Nummer	Wert	Nummer	Wert	Nummer	Wert	Nummer	Wert
17	16,2	23	24,6	29	30,6	35	12,7
18	15,6	24	23,3	30	23,1	36	13,3
19	15,8	25	29,5	31	27,4		
20	16,6	26	27,3	32	22,3		
21	18,8	27	25,2	33	25,6		
22	19,4	28	-				
Summe:	102,4		129,9		129,0		26,0
Durch-schnitt:	17,1		26,0		25,8		13,0

VERSUCH C - WEIBCHEN

Kontrollversuch		10 Vol. % CO_2		15 Vol. % CO_2		20 Vol.% CO_2	
Nummer	Wert	Nummer	Wert	Nummer	Wert	Nummer	Wert
41	18,0	47	21,9	53	30,2	58	16,2
42	19,3	48	19,3	54	23,7	59	17,4
43	14,2	49	19,8	55	28,3	60	19,5
44	16,3	50	19,8	56	27,2	61	18,9
45	16,8	51	22,7	57	27,2	62	17,6
46	15,6	52	20,3			63	20,0
Summe:	100,2		123,8		136,6		109,6
Durch-schnitt:	16,7		20,6		27,3		18,3

VERSUCH C - MANNCHEN

Kontrollversuch		10 Vol. % CO_2		15 Vol. % CO_2		20 Vol. % CO_2	
Nummer	Wert	Nummer	Wert	Nummer	Wert	Nummer	Wert
64	20,5	70	25,6	76	28,4	82	18,4
65	16,4	71	27,1	77	31,0	83	17,6
66	15,3	72	23,3	78	26,4	84	19,7
67	17,5	73	20,4	79	31,2	85	22,3
68	16,5	74	24,8	80	26,1	86	21,9
69	17,6	75	21,4	81	28,8	87	19,8
Summe:	103,8		142,6		171,9		119,7
Durch-schnitt:	17,3		23,8		28,7		20,0

VERSUCH D - OHNE $NaHCO_3$

Kontrollvers.		10 Vol.% CO_2		15 Vol.% CO_2		20 Vol.% CO_2	
Nummer	Wert	Nummer	Wert	Nummer	Wert	Nummer	Wert
88	14,0	94	26,6	100	30,3	106	19,8
89	13,6	95	23,3	101	33,8	107	21,8
90	-	96	22,1	102	35,0	108	19,4
91	16,2	97	20,8	103	31,0		
92	19,4	98	18,8	104	34,2		
93	14,0	99	21,0	105	34,2		
Summe:	77,2		132,6		198,5		61,0
Durch-schnitt:	15,4		22,1		33,1		20,3

VERSUCH D - MIT $NaHCO_3$

Kontrollvers.		10 Vol.% CO_2		15 Vol.% CO_2		20 Vol.% CO_2	
Nummer	Wert	Nummer	Wert	Nummer	Wert	Nummer	Wert
109	17,1	115	20,7	121	28,9	127	21,9
110	18,5	116	30,0	122	32,2	128	22,2
111	15,8	117	24,5	123	36,5		
112	17,9	118	23,3	124	32,7		
113	17,6	119	25,2	125	27,5		
114	18,1	120	23,3	126	36,2		
Summe:	105,0		147,0		194,0		44,1
Durch-schnitt:	17,5		24,5		32,3		22,1

Lebenslauf

Am 24. September 1934 wurde ich in Schneidemühl als Sohn des Zimmermanns Paul Nowacki und seiner Ehefrau Helene, geb. Gorny, geboren. Dort besuchte ich die Volksschule von 1940 bis zu unserer Vertreibung im Januar 1945. In Stendal (Altmark) beendete ich die Grundschule 1948. Anschließend besuchte ich 4 Jahre die Stendaler Winckelmann - Oberschule, wo ich 1952 mein Abitur bestand.

Danach studierte ich zunächst 2 Semester Wirtschaftswissenschaften an der Universität Rostock. Anschließend an der gleichen Universität 2 Semester Medizin. Auf Grund der besonderen politischen Verhältnisse, mit denen ich mich nicht immer voll einverstanden erklären konnte, wurde ich für 1 Jahr in die Produktion geschickt. Vom Herbst 1954 bis zum Herbst 1955 arbeitete ich im Reichsbahnausbesserungswerk Stendal als Fräser und Schlosser, zuletzt als Jugendleiter für den Betrieb und die Lehrwerkstatt. Danach konnte ich mein Medizinstudium an der Militär - Medizinischen - Sektion der Kasernierten Volkspolizei an der Universität Greifswald fortsetzen. Im Jahre 1956 bestand ich dort das Physikum. Anschließend studierte ich dort noch für 2 weitere klinische Semester. Nach meiner Entlassung im Frühjahr 1957 betätigte ich mich als Famulus für 8 Monate an der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Gardelegen unter der Leitung von Herrn Chefarzt Dr. Mertens, der mir jede erdenkliche Förderung zu Teil werden ließ. Nachdem mein Weiterstudium im Zivilsektor von mehreren Universitäten abgelehnt wurde, immatrikulierte ich mich im WS 1957/58 an der F.U. Berlin. Bedingt durch die Nichtgewährung jeglicher Unterstützungs- und Förderungsmittel mußte ich mir hier mein Studium durch Werksarbeit verdienen. So bestand ich erst im Juli 1961 mein medizinisches Staatsexamen. Die Medizinalassistentenzeit absolvierte ich an den Kliniken der F.U. Berlin unter der Leitung der Herrn Professoren Linder, Lax und Schettler. Anschließend arbeitete ich für ein halbes Jahr am Pathologischen Institut des Krankenhauses Moabit unter der Leitung von Herrn Prof. Kloos. Seit dem 1. Oktober 1963 arbeite ich als wissenschaftlicher Assistent m.d.w.b. am Physiologischen Institut der F.U. Berlin unter Leitung von Herrn Prof. Gauer. Ich beabsichtige später die Facharztausbildung eines Chirurgen anzustreben.
Seit 1956 bin ich verheiratet. In der Ehe wurden vier Kinder geboren.